

ДИСКУССИЯ

*Валентина Михайловна Нечушкина¹, Константин Юрьевич Морхов²,
Виктор Васильевич Кузнецов³*

АДЬЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ РАКЕ ТЕЛА МАТКИ РАННИХ СТАДИЙ

¹ К. м. н., старший научный сотрудник, гинекологическое отделение НИИ клинической онкологии
ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

² К. м. н., старший научный сотрудник, гинекологическое отделение НИИ клинической онкологии
ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

³ Д. м. н., профессор, заведующий, гинекологическое отделение НИИ клинической онкологии
ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

Адрес для переписки: 115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, НИИ клинической онкологии
ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН, гинекологическое отделение,
Нечушкина Валентина Михайловна; e-mail: drnecushkina@mail.ru

Несмотря на ряд рандомизированных исследований, тактика адьювантного лечения рака тела матки остается предметом дискуссий. В статье представлены данные современной литературы и результаты собственных исследований по этому вопросу.

Ключевые слова: рак тела матки, адьювантная терапия, лучевая терапия, химиотерапия, химиолучевое лечение, гормонотерапия.

Рак тела матки (РТМ) занимает 6-е место в структуре заболеваемости женщин злокачественными опухолями в мире [1]. Стандартизованная по возрасту заболеваемость РТМ в мире составляет 8,2 на 100 000 женщин в год. По заболеваемости РТМ Россия занимает 14-е место в мире (15,1 на 100 000 женщин в год) [1]. С 2005 по 2010 г. прирост заболеваемости этим злокачественным новообразованием в России составил 12,9% [2].

Лечение РТМ претерпело значительные изменения. В течение длительного времени тяжесть этой патологии существенно недооценивалась. В 1956 г. J. H. Pelt писал, что в 30-е гг. его учили, что «РТМ — это доброкачественно протекающая опухоль, характеризующаяся очень благоприятным прогнозом и требующая лишь хирургического лечения в не слишком радикальном объеме» [3]. Чуть позже R. C. Woronow в своей работе со знаковым названием «Endometrial cancer: not a benign disease» («Рак тела матки — не доброкачественное заболевание») описал четыре распространенных «мифа» о РТМ: (1) РТМ — относительно доброкачественное заболевание; (2) оптимальный метод его лечения известен; (3) прогностические факторы определены; (4) состояние лимфатических узлов имеет незначительное прогностическое значение [4].

Хирургический метод остается основой лечения РТМ, однако большинству больных после хирургического вмешательства проводят адьювантную терапию. Так, по данным 26-го ежегодного отчета о результатах лечения опухолей женских половых органов Международной федерации акушеров и гинекологов (FIGO), адьювантная химио-, гормоно- или лучевая терапия проведена 4914 из 8070 больных (60,9%), причем адьювантная терапия продолжает широко применяться при РТМ ранних стадий, несмотря на то что в нескольких последних отчетах продемонстрировано отсутствие ее влияния на общую выживаемость больных [5].

Каковы же современные показания к назначению адьювантной терапии при РТМ и насколько они подкреплены результатами рандомизированных исследований?

АДЬЮВАНТНАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Для большинства больных РТМ, относящихся к группе риска прогрессирования заболевания, стандартом адьювантного лечения была и остается лучевая терапия (ЛТ). Адьювантной ЛТ при РТМ посвящен целый ряд рандомизированных исследований.

Первым из них в 1980 г. было опубликовано исследование Aalders J. et al. [6]. В него были включены 540 больных РТМ IB—IC стадий, которым была выполнена экстирпация матки с придатками (ЭМП) и про-

ведена послеоперационная внутриполостная лучевая терапия (ВАТ) в суммарной очаговой дозе (СОД) 60 Гр. Лимфаденэктомию больным не выполняли. После рандомизации одной группе больных ($n = 263$) проводили дистанционное облучение малого таза (ДОМТ) до СОД 40 Гр, вторую группу больных ($n = 277$) наблюдали. Период наблюдения составил от 3 до 10 лет. Пятилетняя общая выживаемость статистически значимо не различалась, составив в группе ДОМТ 81%, в группе наблюдения — 85% ($p = 0,31$). В группе наблюдения статистически значимо чаще наблюдались рецидивы и регионарные метастазы (6,9 по сравнению с 1,9%, $p = 0,01$) и реже — осложнения лечения (6,0 по сравнению с 25%, $p = 0,0001$). Статистически значимое повышение выживаемости авторы отметили только при низкодифференцированных опухолях с глубокой инвазией миометрия [6].

В начале 2000-х гг. были опубликованы результаты двух рандомизированных исследований по сравнению послеоперационного ДОМТ и наблюдения у больных РТМ ранних стадий, которым не проводили ВАТ. В одном из них (исследование PORTEC) лимфаденэктомию не выполняли [7], в другом (исследование GOG 99) больным выполняли селективную тазовую и поясничную лимфаденэктомию [8].

В исследование PORTEC (PostOperative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma — послеоперационная лучевая терапия при раке тела матки) были включены 714 больных умеренно- и низкодифференцированным РТМ IB стадии, высоко- и умереннодифференцированным РТМ IC стадии [7]. Больных низкодифференцированным РТМ IC стадии в это исследование не включали. После рандомизации 354 больным проводили ДОМТ до СОД 46 Гр, 360 больных наблюдали. Медиана периода наблюдения составила 52 мес. Аджьювантная ЛТ статистически значимо снижала риск рецидивов и регионарных метастазов (4% по сравнению с 14%, $p = 0,001$), но не влияла на 5-летнюю общую выживаемость больных (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 статистически 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 риска больных относили к группе промежуточного и высокого риска прогрессирования заболевания. Отмеченная при изучении 5-летних результатов лечения тенденция к снижению общей выживаемости в группе больных, которым проводили ДОМТ (81% по сравнению с 85%, $p = 0,31$) [7], усугубилась при анализе 10-летних результатов лечения (66 по сравнению с 73%, $p = 0,09$) [9].

В исследование GOG 99 включены 392 больные РТМ IB—II стадий, которым были выполнены ЭМП и селективная тазовая и поясничная лимфаденэктомия [8]. Ста девятости больным после рандомизации проводили ДОМТ до СОД 50,4 Гр, 202 больных наблюдали. Медиана периода наблюдения составила 69 мес. Как и в исследовании PORTEC, в группе лучевой терапии отмечено статистически значимое снижение частоты рецидивов при сроке наблюдения 24 мес (3% по сравнению с 12%,

$p = 0,007$), еще более заметное в группе промежуточного и высокого риска прогрессирования (6 и 26%, статистическая значимость не представлена). Четырехлетняя выживаемость в отсутствие прогрессирования была выше в группе больных, которым проводили ДОМТ (92% по сравнению с 86%), однако отмеченные различия не достигли статистической значимости. К группе промежуточного и высокого риска прогрессирования были отнесены больные умеренно- и низкодифференцированным 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.

И наконец, в 2009 г. были опубликованы результаты рандомизированного исследования MRC ASTEC, проведенного группой ASTEC (A Study in the Treatment of Endometrial Cancer — изучение результатов лечения рака тела матки) [10]. Участники этого исследования подвергались рандомизации дважды: в первой части исследования авторы изучали влияние тазовой лимфаденэктомии, а во второй — влияние адьювантной ЛТ на выживаемость больных РТМ. Во вторую часть исследования были включены 905 больных низкодифференцированным РТМ IA—IV 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 ВАТ 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% больных было проведено ДОМТ (авторы проводили анализ в соответствии с назначенным лечением). Медиана периода наблюдения составила 58 мес. Авторы не отметили статистически значимых различий 5-летней общей (84% по сравнению с 84%) и безрецидивной (85,3% по сравнению с 84,7%) выживаемости, а также 5-летней выживаемости, определяемой РТМ (89% по сравнению с 90%), между группами больных, которым проводили ДОМТ и которых наблюдали соответственно. 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% по сравнению с 27%) и поздние (61% по сравнению с 45%) осложнения лечения [10].

При обсуждении роли адьювантной ЛТ при РТМ нельзя не упомянуть два ретроспективных анализа данных, включенных в базу данных SEER (SEER — Surveillance, Epidemiology, and End Results) Национального института рака. В первый из них были включены данные о 21 249 больных РТМ I стадии (1988—2001 гг.), которым на первом этапе была выполнена ЭМП; 42,9% больных, кроме того, была выполнена лимфаденэктомия [11]. Четырем тысячам восьмидесяти (19,2%) больным провели ЛТ: 2551 (62,5%) — ДОМТ, 732 (17,9%) — ВАТ, 1078 (26,4%) — сочетанную ЛТ. Семнадцать тысяч сто шестьдесят девять больных (80,8%) после хирургического лечения наблюда-

ли. Отмечено, что адьювантная ЛТ статистически значительно повышает 5-летнюю общую выживаемость больных высоко-, низко- и недифференцированным РТМ IC стадии ($p < 0,001$) даже после лимфаденэктомии [11].

В аналогичный анализ 2012 г. были включены 56 360 больных РТМ I стадии [12]. На первом этапе больным выполняли ЭМП, 41,6% больных была выполнена лимфаденэктомия. При определении группы высокого риска использовали критерии группы PORTEC: в эту группу относили больных низкодифференцированным РТМ IB стадии (FIGO, 2009 г.). Промежуточный риск определяли по критериям GOG 99: умеренно- или низкодифференцированный РТМ либо РТМ IB стадии (FIGO, 2009 г.) у больных 70 лет и старше; (2) умереннодифференцированный РТМ IB стадии (FIGO, 2009 г.) у больных 50 лет и старше. К группе низкого риска относили всех остальных больных. В результате группу низкого риска составили 70,4%, группу промежуточного риска — 26,2%, группу высокого риска — 3,4% больных РТМ. Частота проведения ЛТ была сходна с таковой в анализе, проведенном Lee C. M. et al. [11], и составила 17,6%. Было отмечено, что при промежуточном риске прогрессирования 5-летнюю общую выживаемость улучшают как ДОМТ, так и ВАТ, а при высоком риске в отсутствие лимфаденэктомии — только ДОМТ [12].

В 2007 г. опубликован метаанализ, в который были включены 7 рандомизированных исследований [13]. Согласно полученным результатам, ДОМТ повышает риск смерти при низком риске прогрессирования РТМ (опухоли IA стадии, высоко- и умереннодифференцированные опухоли IB стадии) [отношение рисков (ОР) смерти 0,71; 95% доверительный интервал (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 значительно (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, статистически значимо повышая риск отдаленных метастазов (ОР 1,58; 95% ДИ 1,07—2,35) [13].

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 Aalders J. et al. [6; 14]. Медиана периода наблюдения составила 21 год. Статистически значимых различий общей и безрецидивной выживаемости между группами сочетанной ЛТ и ВАТ выявлено не было (ОР 1,12; 95% ДИ 0,95—1,33 для общей выживаемости; ОР 0,88; 95% ДИ 0,55—1,40 для безрецидивной выживаемости). ДОМТ статистически значимо снижало риск рецидива и регионарных метастазов ($p < 0,001$). Однако в возрасте 60 лет ДОМТ статистически значимо повышало риск смерти (ОР 1,36; 95% ДИ 1,06—1,76), в первую очередь за счет статистически значимо более частого развития метастазов (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 [14].

В последние десятилетия на показания к проведению адьювантной ЛТ сильно повлияла лимфаденэктомия, поскольку большинство прогностически неблагоприятных факторов, которые при РТМ ранних стадий можно назвать «внутриматочными», реализуются посредством поражения регионарных лимфатических узлов [15]. Согласно классическим работам, к таким факторам относятся гистологический тип, степень дифференровки и размер опухоли, а также ее переход на шейку матки [16—18]. 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 [8; 19; 20]. По данным исследований GOG 99 и PORTEC, ДОМТ обеспечивало местно-регионарный контроль болезни в первую очередь за счет снижения частоты рецидивов в культе влагалища (в группах наблюдения на их долю приходилось 75% случаев местно-регионарного прогрессирования РТМ) [7; 8].

Все это стимулировало исследования адьювантной ВАТ при РТМ ранних стадий. Крайне важным стало рандомизированное исследование PORTEC-2, результаты которого были опубликованы в 2010 г. [21]. В это исследование были включены 427 больных РТМ, которым была выполнена ЭМП и, как и в исследовании PORTEC, не выполнялась лимфаденэктомия. 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 первом исследовании PORTEC, в исследование PORTEC-2 не включали больных низкодифференцированным РТМ IC стадии. Медиана периода наблюдения за больными составила 45 мес. Адьювантные ВАТ и ДОМТ оказались одинаково эффективны в снижении риска рецидивов РТМ при более низкой частоте осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта при проведении ВАТ. Частота рецидивов в культе влагалища в группе ДОМТ составила 1,6%, в группе ВАТ — 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, ВАТ следует считать методом выбора при проведении адьювантной терапии по поводу РТМ промежуточного и высокого риска прогрессирования.

В табл. 1 представлены результаты адьювантной ЛТ при РТМ I—II стадий (FIGO, 1988 г.), полученные в ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН. Больным проводили только послеоперационную ЛТ (ДОМТ или сочетанную ЛТ). Показано, что у больных РТМ IA стадии, которым проведена ЛТ, общая выживаемость была статистически 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. Статистически значимое повышение общей выживаемо-

Таблица 1

Общая выживаемость больных РТМ I—II стадий (FIGO, 1988 г.) в зависимости от проведения адъювантной ЛТ (данные ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН, 1990—2000 гг.)

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

сти при проведении адъювантной ЛТ отмечено лишь при РТМ IC стадии. Стойкая тенденция к повышению общей выживаемости при проведении ЛТ отмечена также при РТМ IIB стадии, 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 [13; 14].

АДЬЮВАНТНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ

Для РТМ характерно не только местно-регионарное прогрессирование, но и гематогенная диссеминация, что объясняет попытки применения адъювантной химиотерапии (ХТ). В настоящее время мы располагаем результатами 2 рандомизированных исследований, посвященных этому вопросу [22; 23]. Следует отметить, что в оба исследования помимо больных РТМ I—II стадий включали больных РТМ III стадии.

В итальянское исследование были включены 345 больных эндометриоидным РТМ, относящихся к группе высокого риска прогрессирования (низкодифференцированные опухоли IC стадии, низкодифференцированные опухоли II стадии с глубокой инвазией миометрия, а также опухоли III стадии) [22]. На первом этапе больным выполняли ЭМП, которую при необходимости дополняли вмешательствами на регионарных лимфатических узлах. Затем одной группе больных проводили ДОМТ до СОД 45—50 Гр, а второй — назначали комбинацию цисплатина, 50 мг/м², доксорубицина, 45 мг/м², и циклофосфида, 600 мг/м², каждые 28 дней (всего 5 циклов). Медиана периода наблюдения составила 95,5 мес. ОР смерти составило 0,95 (95% ДИ 0,66—1,36, p = 0,77), прогрессирования или смерти — 0,88 (95% ДИ 0,63—1,23, p = 0,45). Трех-, 5- и 7-летняя общая выживаемость в группе адъювантной ЛТ составила 78, 69 и 62%, в группе адъювантной ХТ — 76, 66 и 62% соответственно; 3-, 5- и 7-летняя выживаемость в отсутствие прогрессирования РТМ — 69, 63 и 56; 68, 63 и 60% соответственно. ЛТ снижала риск рецидивов, ХТ — риск отдаленных метастазов, однако данные различия не достигли статистической значимости. Авторы не выявили преимуществ адъювантной ХТ с включением цисплатина и доксорубицина перед адъювантной ЛТ [22].

В японское исследование были включены 395 больных эндометриоидным РТМ I—III стадий с глубокой инвазией миометрия [23]. Ста девяноста трем больным проводили ДОМТ до СОД по крайней мере 40 Гр, 192 больным — адъювантную ХТ комбинацией циклофосфида, 333 мг/м², доксорубицина, 40 мг/м², и цисплатина, 50 мг/м², каждые 28 дней (не менее 3 циклов). Пятилетняя выживаемость в отсутствие прогрессирования в группе ДОМТ составила 83,5%, в группе ХТ — 81,8%, 5-летняя общая выживаемость — 85,3 и 86,7% соответственно (различия статистически не значимы). Эти показатели не различались также при анализе группы низкого риска прогрессирования, к которой авторы отнесли больных высоко- и умереннодифференцированным РТМ IC стадии моложе 70 лет. Однако в группе высокого риска прогрессирования, в которую вошли 120 больных РТМ IC стадии старше 70 лет, низкодифференцированным РТМ IC стадии, а также больные РТМ II и IIIA (опухолевые клетки в смывах) стадий, ХТ статистически значимо улучшала выживаемость в отсутствие прогрессирования (83,8 по сравнению с 66,2%, p = 0,024, ОР 0,44) и общую выживаемость (89,7 по сравнению с 73,6%, p = 0,006, ОР 0,24) больных. Авторы пришли к заключению, что адъювантная ХТ может служить альтернативой адъювантной ЛТ у части больных РТМ ранних стадий [23].

В настоящее время проводится рандомизированное исследование GOG 249 по сравнению ВЛТ в комбинации с ХТ паклитакселом и карбоплатином и ДОМТ.

АДЬЮВАНТНОЕ ХИМИОЛУЧЕВОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Первое рандомизированное исследование, посвященное изучению данного вопроса, было опубликовано более 20 лет назад, в 1990 г. [24]. В исследование GOG 34 была включена 181 больная РТМ с высоким риском прогрессирования — РТМ IC—II стадии, IIIA стадии (поражение придатков матки), а также IIIC стадии. На первом

этапе больным выполняли ЭМП, тазовую и поясничную лимфаденэктомию, затем проводили ДОМТ до СОД 50 Гр, при поражении поясничных лимфатических узлов — их облучение до СОД 45 Гр. После рандомизации одну группу больных наблюдали, во второй назначали доксорубин в начальной дозе 60 мг/м² до максимальной суммарной дозы 500 мг/м². Авторы не выявили статистически значимых различий 5-летней общей выживаемости и выживаемости в отсутствие прогрессирования, а также частоты рецидивов [24].

В 2006 г. RTOG (Radiation Therapy Oncology Group — Исследовательская группа по лучевой терапии) опубликовала результаты II фазы клинических испытаний комбинации адъювантной ЛТ и ХТ (использовалась комбинация цисплатина и паклитаксела; RTOG 9708) [25]. В исследование были включены 46 больных умеренно- и низкодифференцированным РТМ IC стадии, а также РТМ II—III стадии (при условии, что опухолевый процесс был ограничен малым тазом), которым на первом этапе была выполнена ЭМП. На втором этапе проводили ДОМТ до СОД 45 Гр и ВЛТ. Одновременно в 1-й и 28-й дни ЛТ вводили цисплатин, 50 мг/м². После завершения ЛТ назначали 4 цикла ХТ комбинацией паклитаксела, 175 мг/м², и цисплатина, 50 мг/м², каждые 4 нед. Авторы получили многообещающие результаты. При медиане периода наблюдения 52 мес частота местного, регионального и отдаленного прогрессирования составила 2, 2 и 19% соответственно. Четырехлетняя общая выживаемость и выживаемость в отсутствие проявлений РТМ составила 85 и 81%, при III стадии — 77 и 72% соответственно. У больных РТМ IC, IIA и IIB стадий не было выявлено ни одного случая прогрессирования [25].

В 2008 г. были опубликованы результаты рандомизированного исследования по сравнению адъювантной ЛТ и последовательного химиолучевого лечения при РТМ I—IIIA стадий [26]. В исследование были включены 28 больных низкодифференцированным РТМ IA—IB стадий и 128 больных РТМ IC—IIIA стадий. В послеоперационном периоде 72 больным было проведено ДОМТ до СОД 56 Гр, 84 — ЛТ в сочетании с 3 циклами ХТ комбинацией цисплатина, 50 мг/м², эпирубина, 60 мг/м², и циклофосфида, 500 мг/м². Адъювантная ХТ не влияла на общую выживаемость больных и риск рецидива РТМ [26].

В 2010 г. Hogberg T. et al. проанализировали результаты двух рандомизированных исследований химиолучевого лечения при РТМ: NSGO-EC-9501 / EORTC-55991 и MaNGO ILIAD-III [27]. В исследование NSGO-EC-9501 / EORTC-55991 были включены 372 больные РТМ I—II, IIIA (опухолевые клетки в смывах из брюшной полости) и IIIC (метастазы в тазовых лимфатических узлах) стадий. Лимфаденэктомия не являлась обязательной. После операции всем больным проводили сочетанную ЛТ, затем одну группу больных наблюдали, в другой назначали 4 цикла ХТ следующими комбинациями: (1) цисплатин, 50 мг/м², и доксорубин, 50 мг/м², или эпирубин, 75 мг/м²; (2) паклитаксел, 175 мг/м², эпирубин, 60 мг/м², и карбоплатин, AUC = 5; (3) паклитаксел, 175 мг/м², и карбоплатин, AUC 5—6. В исследование MaNGO ILIAD-III были включены 156 больных РТМ IIB—IIIA стадий. После операции больным проводили ДОМТ или сочетанную ЛТ, затем одну группу больных наблюдали, в другой

назначали ХТ комбинацией цисплатина и доксорубина. После объединения данных обоих исследований 5-летняя выживаемость в отсутствие прогрессирования в группе ЛТ составила 72%, в группе химиолучевого лечения — 80% (p = 0,01), 5-летняя общая выживаемость — 79 и 84% соответственно (p = 0,07). Таким образом, различия выживаемости в отсутствие прогрессирования оказались статистически значимыми, а различия общей выживаемости — нет, хотя и приближались к таковым [27].

В связи с отсутствием рандомизированных исследований, продемонстрировавших статистически значимое повышение общей выживаемости больных РТМ ранних стадий при проведении адъювантного химиолучевого лечения, в настоящее время рекомендации NCCN (National Comprehensive Cancer Network — Национальная онкологическая сеть) по его применению относятся к категории 2b [28]. Это означает, что уровень доказательств по данной рекомендации невысокий, консенсус достигнут, но мнения экспертов не едины. Ожидаются результаты проводимого сейчас исследования PORTEC-3 — рандомизированного исследования III фазы по сравнению химиолучевого лечения и лучевой терапии при РТМ.

АДЬЮВАНТНАЯ ГОРМОНОТЕРАПИЯ

В начале 1980-х гг. в неконтролируемых исследованиях было показано, что адъювантное назначение гестагенов после хирургического лечения или лучевой терапии снижает риск рецидива при РТМ ранних стадий [29]. Однако ни в одном из последующих рандомизированных исследований подтвердить это не удалось [30—33]. В связи с этим адъювантную гормонотерапию при РТМ сейчас не применяют. Это подтверждают данные 26-го ежегодного отчета FIGO, согласно которым адъювантная гормонотерапия после хирургического или лучевого лечения проведена только 62 из 8070 больных (0,8%) [5].

ОБСУЖДЕНИЕ

Как же имеющиеся результаты рандомизированных исследований применяются на практике? Оказывается, что, как и многое в лечении РТМ, показания к назначению адъювантного лечения нередко определяются традициями. В табл. 2 представлены показания к адъювантному лечению больных РТМ ранних стадий при условии полноценного определения морфологической / хирургической стадии, применяемые в Мемориальном онкологическом центре Слоуна и Кеттеринга (MSKCC) и предложенные NCCN [28; 34]. В MSKCC активно применяют 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 Greven K. M. et al. [35]. В это проспективное нерандомизированное исследование были включены 270 больных РТМ I—II стадий, которым была 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 ре-

Таблица 2

Показания к адъювантному лечению больных РТМ ранних стадий при условии полноценного определения морфологической / хирургической стадии, применяемые в MSKCC и предложенные NCCN

Стадия (FIGO, 2009 г.)	Степень дифференцировки					
	Высокая		Умеренная		Низкая	
	MSKCC	NCCN	MSKCC	NCCN	MSKCC	NCCN
IA, без инвазии миометрия	Наблюдение	—	Наблюдение	—	Наблюдение ФР: ВЛТ	—
IA, с инвазией миометрия	Наблюдение ФР: ВЛТ	Наблюдение ФР: ВЛТ или наблюдение	Наблюдение ФР: ВЛТ	ВЛТ или наблюдение ФР: ВЛТ ± ДОМТ (категория 2b для ДОМТ ^a) или наблюдение	ВЛТ	ВЛТ или наблюдение ФР: ВЛТ ± ДОМТ или наблюдение
IB	ВЛТ	ВЛТ или наблюдение ФР: ВЛТ ± ДОМТ или наблюдение	ВЛТ	ВЛТ или наблюдение ФР: ВЛТ ± ДОМТ или наблюдение	ВЛТ или IMRT	ВЛТ ± ДОМТ или наблюдение ФР: ДОМТ ± ВЛТ ± ХТ (категория 2b для ХТ) или наблюдение (категория 2b)
I, поражение цервикальных желез	ВЛТ	—	ВЛТ	—	ВЛТ	—
II, инвазия стромы шейки матки < 50%	ВЛТ	ВЛТ ± ДОМТ	ВЛТ	ДОМТ ± ВЛТ	ВЛТ	ДОМТ + ВЛТ ± ХТ (категория 2b для ХТ)
II, инвазия стромы шейки матки > 50%	IMRT		IMRT		IMRT	

ФР — факторы риска: в MSKCC возраст старше 60 лет и опухолевые эмболы в лимфатических щелях; в NCCN возраст, опухолевые эмболы в лимфатических щелях, размер опухоли, поражение перешейка матки, цервикальных желез. IMRT — ЛТ с модуляцией интенсивности дозы (intensity modulated radiation therapy).

^a Уровень доказательств по данной рекомендации невысокий, консенсус достигнут, но мнения экспертов не едины.

гионарных метастазов и выживаемости в отсутствие проявлений РТМ. Они пришли к заключению, что добавление ВЛТ не повышает эффективность ДОМТ при РТМ I—II стадий [35].

Рекомендации NCCN по лечению больных РТМ ранних стадий, у которых была выполнена только ЭМП, представлены в табл. 3 [28]. Согласно этим рекомендациям мы можем применять высокотоксичное адъювантное лечение — сочетанную ЛТ в комбинации с облучением поясничных лимфатических узлов и ХТ — даже при 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 [17].

Таким образом, несмотря на большое число проведенных рандомизированных исследований, показания к проведению адъювантной терапии при РТМ ранних стадий остаются предметом дискуссий. Во всем мире продолжают широко назначать лечение, не только не повы-

шающее, но и в ряде случаев снижающее выживаемость больных. Эти тревожные факты сейчас активно обсуждаются на международных конференциях и в литературе. По-видимому, в ближайшем будущем это приведет к разработке более строгих рекомендаций по адъювантному лечению РТМ ранних стадий.

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. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ / М. И. Давыдов, Е. М. Аксель (ред.). — М., 2012. — 314 с.
3. Peel J. H. Observations upon the etiology and treatment of carcinoma of the corpus uteri // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1956. — Vol. 71, N 4. — P. 718—732.
4. Boronow R. C. Endometrial cancer: not a benign disease // Obstet. Gynecol. — 1976. — Vol. 47, N 5. — P. 630—634.
5. 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

Таблица 3

Тактика лечения больных РТМ ранних стадий, которым была выполнена ЭМП без лимфаденэктомии (NCCN, 2012 г.)

Стадия (FIGO, 2009 г.)	Степень дифференцировки					
	Высокая		Умеренная		Низкая	
IA, без инвазии миометрия	Наблюдение		Наблюдение		ЛУ–: ДОМТ + ВЛТ ± ДОПЛУ ± ХТ	ЛУ+: повторное хирургическое вмешательство
IA, с инвазией миометрия	ЛУ–: наблюдение или ВЛТ ± ДОМТ	ЛУ+: повторное хирургическое вмешательство	ЛУ–: наблюдение или ВЛТ ± ДОМТ	ЛУ+: повторное хирургическое вмешательство	ЛУ–: ДОМТ + ВЛТ ± ДОПЛУ ± ХТ	ЛУ+: повторное хирургическое вмешательство
IB	ЛУ–: ДОМТ + ВЛТ ± ДОПЛУ ± ХТ	ЛУ+: повторное хирургическое вмешательство	ЛУ–: ДОМТ + ВЛТ ± ДОПЛУ ± ХТ	ЛУ+: повторное хирургическое вмешательство	ЛУ–: ДОМТ + ВЛТ ± ДОПЛУ ± ХТ	ЛУ+: повторное хирургическое вмешательство
II	ЛУ–: ДОМТ + ВЛТ ± ДОПЛУ ± ХТ	ЛУ+: повторное хирургическое вмешательство	ЛУ–: ДОМТ + ВЛТ ± ДОПЛУ ± ХТ	ЛУ+: повторное хирургическое вмешательство	ЛУ–: ДОМТ + ВЛТ ± ДОПЛУ ± ХТ	ЛУ+: повторное хирургическое вмешательство

ДОПЛУ — дистанционное облучение поясничных лимфатических узлов; ЛУ+ — признаки поражения регионарных лимфатических узлов по данным методов визуализации; ЛУ– — признаков поражения регионарных лимфатических узлов по данным методов визуализации нет.

(suppl. 1). — P. S105—S144.

6. Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma: clinical and histopathologic study of 540 patients / Aalders J., Abeler V., Kolstad P., Onsrud M. // *Obstet. Gynecol.* — 1980. — Vol. 56, N 4. — P. 419—427.

7. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma / Creutzberg C. L., van Putten W. L., Koper P. C., Lybeert M. L., Jobsen J. J., Wárlám-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, N 9213. — P. 1404—1411.

8. 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., Spirtos N. M., Bloss J., Pearlman A., Maiman M. A., Bell J. G. // *Gynecol. Oncol.* — 2004. — Vol. 92, N 3. — P. 744—751.

9. Postoperative radiotherapy for Stage 1 endometrial carcinoma: long-term outcome of the randomized PORTEC trial with central pathology review / Scholten A. N., van Putten W. L., Beerman H., Smit V. T., Koper P. C., Lybeert M. L., Jobsen J. J., Wárlám-Rodenhuis C. C., De Winter K. A., Lutgens L. C., van Lent M., Creutzberg C. L., PORTEC Study Group // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2005. — Vol. 63, N 3. — P. 834—838.

10. Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis / ASTEC/EN.5 Study Group, Blake P., Swart A. M., Orton J., Kitchener H., Whelan T., Lukka H., Eisenhauer E., Bacon M., Tu D., Parmar M. K., Amos C., Murray C., Qian W. // *Lancet.* — 2009. — Vol. 373, N 9658. — P. 137—146.

11. Frequency and Effect of Adjuvant Radiation Therapy Among Women With Stage I Endometrial Adenocarcinoma / Lee C. M., Szabo A., Shrieve D. C., Macdonald O. C., Gaffney D. K. // *JAMA.* — 2006. — Vol. 295, N 4. — P. 389—397.

12. The influence of radiation modality and lymph node dissection on survival in early-stage endometrial cancer / Chino J. P., Jones E., Berchuk A., Secord A. A., Havrilesky L. J. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2012. — Vol. 82, N 5. — P. 1872—1879.

13. Johnson N., Cornes P. Survival and recurrent disease after post-operative radiotherapy for early endometrial cancer: systematic review and meta-analysis // *BJOG.* — 2007. — Vol. 114, N 11. — P. 1313—1320.

14. Long-term survival after radiation therapy for early stage endometrial carcinoma: the Oslo study revisited / Lindemann K., Onsrud M., Tropé C. G., Kristensen G. B. // *Int. J. Gynecol. Cancer.* — 2012. — Vol. 22, N 8 (suppl. 3). — P. E111.

15. 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, N 3. — P. 413—416.

16. 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.

17. 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.

18. Tumor size in endometrial cancer: a prognostic factor for lymph node metastasis / Schink J. C., Lurain J. R., Wallemark C. B., Chmiel J. S. // *Obstet. Gynecol.* — 1987. — Vol. 70, N 2. — P. 216—219.

19. Conservative management of stage I endometrial carcinoma after surgical staging / Straughn J. M., Jr., Huh W. K., Kelly F. J., Leath C. A., 3rd, Kleinberg M. J., Hyde J., Jr., Numnum T. M., Zhang Y., Soong S. J., Austin J. M., Jr., Partridge E. E., Kilgore L. C., Alvarez R. D. // *Gynecol. Oncol.* — 2002. — Vol. 84, N 2. — P. 194—200.

20. Stage IC adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of surgically staged patients with and without adjuvant radiation therapy / Straughn J. M., Huh W. K., Orr J. W., Jr., Kelly F. J., Roland P. Y., Gold M. A., Powell M., Mutch D. G., Partridge E. E., Kilgore L. C., Barnes M. N., Austin J. M., Jr., Alvarez R. D. // *Gynecol. Oncol.* — 2003. — Vol. 89, N 2. — P. 295—300.

21. 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 / Nout R. A., Smit V. T. H. B. M., Putter H., Jürgenliemk-Schulz I. M., Jobsen J. J., Lutgens L. C. H. W., van der Steen-Banasik E. M., Mens J. W. M., Slot A., Stenfort Kroese M. C., van Bunnigen B. N. F. M., Ansink A. C., van Putten W. L. J., Creutzberg C. L., for the PORTEC Study Group // *Lancet.* — 2010. — Vol. 375, N 9717. — P. 816—823.

22. Adjuvant chemotherapy vs radiotherapy in high-risk endometrial carcinoma: results of a randomised trial / Maggi R., Lissoni A., Spina F., Melpignano M., Zola P., Favalli G., Colombo A., Fossati R. // *Br. J. Cancer.* — 2006. — Vol. 95, N 3. — P. 266—271.

23. Randomized phase III trial of pelvic radiotherapy versus cisplatin-based combined chemotherapy in patients with intermediate- and

high-risk endometrial cancer: a Japanese Gynecologic Oncology Group study / Susumu N., Sagae S., Udagawa Y., Niwa K., Kuramoto H., Satoh S., Kudo R., Japanese Gynecologic Oncology Group // *Gynecol. Oncol.* — 2008. — Vol. 108, N 1. — P. 226—233.

24. Doxorubicin as an adjuvant following surgery and radiation therapy in patients with high-risk endometrial carcinoma, stage I and occult stage II: a Gynecologic Oncology Group Study / Morrow C. P., Bundy B. N., Homesley H. D., Creasman W. T., Hornback N. B., Kurman R., Thigpen J. T. // *Gynecol. Oncol.* — 1990. — Vol. 36, N 2. — P. 166—171.

25. Final analysis of RTOG 9708: adjuvant postoperative irradiation combined with cisplatin/paclitaxel chemotherapy following surgery for patients with high-risk endometrial cancer / Greven K., Winter K., Underhill K., Fontenesci J., Cooper J., Burke T. // *Gynecol. Oncol.* — 2006. — Vol. 103, N 1. — P. 155—159.

26. Surgically staged high-risk endometrial cancer: randomized study of adjuvant radiotherapy alone vs. sequential chemo-radiotherapy / Kuoppala T., Mäenpää J., Tomas E., Puistola U., Salmi T., Grenman S., Lehtovirta P., Fors M., Luukkaala T., Sipilä P. // *Gynecol. Oncol.* — 2008. — Vol. 110, N 2. — P. 190—195.

27. Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer — results from two randomised studies / Hogberg T., Signorelli M., de Oliveira C. F., Fossati R., Lissoni A. A., Sorbe B., Andersson H., Grenman S., Lundgren C., Rosenberg P., Boman K., Tholander B., Scambia G., Reed N., Cormio G., Tognon G., Clarke J., Sawicki T., Zola P., Kristensen G. // *Eur. J. Cancer.* — 2010. — Vol. 46, N 13. — P. 2422—2431.

28. 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: 01.10.2012).

29. Kauppila A., Kujansuu E., Vihko R. Cytosol estrogen and proges-

tin receptors in endometrial carcinoma of patients treated with surgery, radiotherapy, and progestin. Clinical correlates // *Cancer.* — 1982. — Vol. 50, N 10. — P. 2157—2162.

30. A controlled clinical study of adjuvant medroxyprogesterone acetate (MPA) therapy in pathologic stage I endometrial carcinoma with myometrial invasion / DePalo G., Merson M., Del Vecchio M., Mangioni C., Periti P., participants from 21 institutions // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* — 1985. — Vol. 4. — P. 121.

31. A randomized trial of adjuvant progestogen in early endometrial cancer / Vergote I., Kjaerstad J., Abeler V., Kolstad P. // *Cancer.* — 1989. — Vol. 64, N 5. — P. 1011—1016.

32. Macdonald R. R., Thorogood J., Mason M. K. A randomized trial of progestogens in the primary treatment of endometrial carcinoma // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* — 1988. — Vol. 95, N 2. — P. 166—174.

33. Adjuvant endocrine treatment with medroxyprogesterone acetate or tamoxifen in stage I and II endometrial cancer — a multicentre, open, controlled, prospectively randomised trial / von Minckwitz G., Loibl S., Brunnert K., Kreienberg R., Melchert F., Mösch R., Neises M., Schermann J., Seufert R., Stiglmayer R., Stosiek U., Kaufmann M. // *Eur. J. Cancer.* — 2002. — Vol. 38, N 17. — P. 2265—2271.

34. Corpus: mesenchymal tumors / McMeekin D. S., Alektiar K. M., Sabbatini P. J., Zaino R. J. // *Principles and Practice of Gynecologic Oncology* / R. R. Barakat, M. Markman, M. E. Randall (eds.). — 5th ed. — Wolters Kluwer / Lippincott Williams & Wilkins, 2009. — P. 733—761.

35. Is there a role for a brachytherapy vaginal cuff boost in the adjuvant management of patients with uterine-confined endometrial cancer? / Greven K. M., D'Agostino R. B., Jr., Lanciano R. M., Corn B. W. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1998. — Vol. 42, N 1. — P. 101—104.

Поступила 01.10.2012

*Valentina Mikhailovna Nechushkina¹, Konstantin Yurievich Morkhov²,
Viktor Vasilievich Kuznetsov³*

ADJUVANT THERAPY FOR EARLY-STAGE ENDOMETRIAL CANCER

¹ MD, PhD, Senior Researcher, Department of Gynecology, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, RF)

² MD, PhD, Senior Researcher, Department of Gynecology, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, RF)

³ MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Gynecology, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, RF)

Address for correspondence: Nechushkina Valentina Mikhailovna, Department of Gynecology, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS, 24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, RF; e-mail: drnechushkina@mail.ru

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

Key words: endometrial cancer, adjuvant therapy, radiotherapy, chemotherapy, chemoradiotherapy, hormone therapy.