

Дмитрий Алексеевич Шаповалов¹, Валентина Михайловна Нечушкина²,
Игорь Геннадьевич Комаров³, Артем Вячеславович Налбандян⁴

СЕЛЕКТИВНАЯ ТАЗОВАЯ ЛИМФАДЕНЭКТОМИЯ ПРИ РАКЕ ТЕЛА МАТКИ

¹ Научный сотрудник, хирургическое отделение опухолей женской репродуктивной системы 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, ведущий научный сотрудник, хирургическое отделение диагностики опухолей НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

⁴ К. м. н., доцент, кафедра онкологии ФУВ ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова (117997, РФ, г. Москва, ул. Островитянова, г. 1)

Адрес для переписки: 115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН, хирургическое отделение опухолей женской репродуктивной системы, Шаповалов Дмитрий Алексеевич; e-mail: shapovalov.dmitry@gmail.com

Тазовая и поясничная лимфодиссекция до сих пор не являются стандартом хирургического лечения рака тела матки даже у пациенток с высоким риском регионарного метастазирования. Цель работы состояла в разработке показаний к селективной тазовой лимфаденэктомии при раке тела матки. Были изучены и проанализированы результаты лечения 298 больных раком тела матки IA—IIIc стадий в возрасте 30—89 лет, которым проведено лечение в ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН за период с 1998 по 2004 г. У 18 (6,0%) больных выявлено поражение регионарных лимфатических узлов. Пятилетняя общая и безрецидивная выживаемость составила $77,8 \pm 2,5$ и $73,0 \pm 2,3\%$, 10-летняя — $69,9 \pm 2,9$ и $65,8 \pm 3,6\%$ соответственно. Выявлены факторы риска метастазирования в регионарные лимфатические узлы: смешанный рак, глубина инвазии более $\frac{1}{2}$ толщины миометрия, переход опухоли на строму шейки матки, размер опухоли более 4 см и диссеминация по брюшине малого таза. В зависимости от наличия и сочетания данных факторов прогноз вероятности регионарного метастазирования в исследовании варьировала от 2,5 до 100%.

Ключевые слова: рак тела матки, тазовая лимфаденэктомия.

Рак тела матки (РТМ) занимает 7-е место (4%) в структуре заболеваемости женщин злокачественными новообразованиями в мире [1]. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями женского населения России РТМ занимает 3-е место (7,1%) и 1-е место среди злокачественных опухолей женских гениталий. Заболеваемость РТМ в 2008 г. составила 15,1 на 100 000 женщин и продолжает увеличиваться. В 2008 г. в России зарегистрировано 18 789 больных с впервые в жизни установленным диагнозом РТМ, таким образом, с 2003 по 2008 г. прирост числа вновь выявленных больных РТМ составил 13,5% [2].

В 1988 г. FIGO рекомендовала определять стадию РТМ и оценивать состояние регионарных лимфатических узлов на основании данных хирургического вмешательства и послеоперационного гистологического исследования. Однако, предложив классификацию хирургических стадий РТМ, FIGO не определила необходимый диагно-

стический алгоритм для определения стадии. Таким образом, тазовая и поясничная лимфодиссекция до настоящего времени не является стандартом хирургического лечения РТМ даже у пациенток с высоким риском регионарного метастазирования [3; 4]. Объем хирургического вмешательства в каждом случае выбирается индивидуально. На решение о выборе объема операции влияют не только наличие факторов, увеличивающих возможность регионарного метастазирования, но и анатомические особенности больных, обусловленные эндокринно-обменными нарушениями [4; 5].

Для оценки состояния тазовых и поясничных лимфатических узлов можно использовать интраоперационную пальпацию, выполнять биопсию увеличенных лимфатических узлов, одного произвольно выбранного лимфатического узла, селективную или тотальную лимфаденэктомию. Ряд авторов склоняются к необходимости полного удаления тазовых и поясничных лимфатических коллекторов [6—9], в то время как другие сомневаются в пользе такого вмешательства при РТМ ранних стадий, когда риск лимфогенных метастазов низок, например при высокодифференцированной опу-

ли, прорастающей миометрий менее чем на две трети толщины [10]. Некоторые авторы считают лимфаденэктомии нецелесообразной при высокодифференцированных опухолях независимо от стадии и при опухолях I стадии независимо от степени дифференцировки опухоли [11; 12]. Существует точка зрения, согласно которой необходимости в выполнении регионарной лимфаденэктомии при высоком риске лимфогенного метастазирования РТМ нет, т. к. в послеоперационном периоде все равно будет проведена лучевая терапия (ЛТ), например при II стадии заболевания [13]. Некоторые авторы считают достаточной биопсию тазовых лимфатических узлов или выполняют биопсию только увеличенных лимфатических узлов [14].

При определении тактики хирургического вмешательства у больных РТМ следует помнить, что метастатические измененные лимфатические узлы на момент операции оказываются увеличенными менее чем у 10%, а микрометастазы встречаются более чем в 90% случаев [15]. С учетом этого очевидно, что пальпация и биопсия увеличенных или отдельных произвольно выбранных лимфатических узлов при РТМ неинформативны с диагностической точки зрения.

Удаление макрометастазов в лимфатических узлах необходимо, поскольку при них малоэффективна ЛТ, а выживаемость больных с макрометастазами, которым выполнена лимфаденэктомия, сравнима с таковой у больных с микрометастазами. Неудаление метастатически измененных поясничных лимфатических узлов повышает риск смерти больных РТМ в 6,85 раза [16]. Наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах повышает риск прогрессирования РТМ в 6 раз [17].

Доказано, что нет статистически достоверных различий в выживаемости больных РТМ IB и IC стадий, а также больных с умеренно- и низкодифференцированным РТМ, которым выполнена тотальная регионарная лимфаденэктомия [18, 19]. Отмечено повышение выживаемости больных РТМ без метастазов в лимфатических узлах, которым выполнена лимфаденэктомия, что свидетельствует о неточности выявления микрометастазов на светооптическом уровне [20]. Аналогичная ситуация уже описывалась ранее при раке молочной железы и целом ряде других опухолей. Таким образом, цели лимфаденэктомии при РТМ можно определить следующим образом: уточнение стадии, повышение выживаемости больных с метастазами, определение тактики дальнейшего лечения (возможность отказа от послеоперационной ЛТ).

На сегодняшний день большинство авторов склоняются к тому, что селективная лимфаденэктомия достаточна для оценки состояния лимфатических узлов при РТМ [1; 21—24], однако единых показаний к выполнению данного хирургического вмешательства нет.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для определения показаний к селективной лимфаденэктомии при РТМ нами изучены и проанализированы результаты лечения 298 больных РТМ IA—III стадий в возрасте 30—89 лет (средний возраст $60,9 \pm 0,6$ года, медиана 61 год), которым проведено лечение в ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН за период с 1998 по 2004 г. Пятидесяти шести из них выполнена экстирпация матки

с придатками (ЭМП) и селективная тазовая лимфаденэктомия (СТА). Комбинированное лечение получила 151 (50,7%) больная (149 больным проведено хирургическое лечение и ЛТ, 2 — хирургическое лечение и полихимиотерапия), комплексное (операция, ЛТ и химиотерапия) — 3 (1,0%). Гормонотерапию получили 6 (2,0%) больных.

Больные наблюдались от 1 до 129 мес (медиана 66 мес). Шестьдесят пять из 298 (21,8%) больных РТМ умерли в сроки от 3 до 102 мес от начала лечения, 49 из них — от прогрессирования основного заболевания. Медиана продолжительности жизни этих пациенток составила 26,2 мес, четверть больных умерли в сроки до 17,2 мес. У 28 из 298 (9,4%) больных известны сроки появления и локализация прогрессирования заболевания (табл. 1). На момент проведения исследования только 9 из 28 (32,1%) пациенток с прогрессированием заболевания были живы. Рецидив у большинства больных РТМ возник в течение 1-го года наблюдения. Метастазы в регионарных лимфатических узлах чаще выявляли у больных РТМ в первые 2 года (медиана 10 мес). Отдаленные метастазы у больных РТМ также чаще выявляли в первые 2 года от начала лечения (медиана 12 мес). Таким образом, риск прогрессирования РТМ в виде рецидива был наибольшим в первый год наблюдения, регионарных и отдаленных метастазов — в первые 2 года.

МЕТОДЫ СТАТИСТИЧЕСКОЙ ОБРАБОТКИ

Рассчитывали средние значения числовых признаков, ошибку среднего, медиану. Выбор статистических критериев для сравнения средних значений в группах осуществляли после изучения распределения признака и сравнения его с распределением Гаусса по критерию Колмогорова—Смирнова. При распределении признака, отличающемся от нормального, применяли непараметрические методы сравнения несвязанных признаков (Крускала—Уоллиса, ANOVA при количестве групп более двух и Манна—Уитни при двух сравниваемых группах). При распределении признака, соответствующем нормальному, достоверность рассчитывали дисперсионным анализом, при количестве групп более двух — с учетом множественности сравнений по критерию Шеффе. Для сравнения частот строили таблицы сопряженности признаков. Достоверность определяли с помощью точного критерия Фишера (при небольших объемах групп) и непараметрического критерия χ^2 . Выживаемость рассчитывали по методу Каплана—Майера, при сравнении групп использовали метод log-rank. При множественных сравнениях для расчета достоверности использовали поправку Бонферрони. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$ [25].

При выборе статистических процедур учитывали методологические требования Международного конгресса по гармонизации GCP «Статистические принципы для клинических исследований» [26]. Все вычисления проводили на персональном компьютере с применением математических пакетов «Statistica» и «SPSS».

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ отдаленных результатов лечения 298 больных РТМ показал, что 5-летняя общая выживаемость составила $77,8 \pm 2,5\%$, 10-летняя — $69,9 \pm 2,9\%$ (медиана

Таблица 1

Распределение больных РТМ в зависимости от характера прогрессирования

Вид прогрессирования	Число больных	Сроки появления и локализация
Рецидив	7	7—12 мес (медиана 10 мес)
Регионарные метастазы	7	5—21 мес (медиана 10 мес)
Рецидив и регионарные метастазы	3	11, 24, 31 мес (выявлены одновременно)
Рецидив и отдаленные метастазы	1	Рецидив (11 мес), метастазы в легких (12 мес)
Рецидив, регионарные и отдаленные метастазы	5	Рецидив, регионарные метастазы, метастазы в печени (12 мес) (n = 1). Рецидив, регионарные метастазы (21 мес), метастазы в легких (20 мес) (n = 1). Рецидив (3 мес), регионарные метастазы (8 мес), метастазы в легких, печени, лимфатических узлах средостения (8 мес) (n = 1). Рецидив, регионарные метастазы (6 мес), метастазы в костях (6 мес) (n = 1). Рецидив, регионарные метастазы, метастазы в надключичных лимфатических узлах (10 мес) (n = 1)
Отдаленные метастазы	5	Метастазы в легких (19 мес) (n = 1). Метастазы в печени (6—26 мес, медиана 12 мес) (n = 4)
Всего	28	3—31 мес (медиана 11 мес)

не достигнута). Пятилетняя безрецидивная выживаемость больных РТМ составила $73,0 \pm 2,3\%$, 10-летняя — $65,8 \pm 3,6\%$ (медиана не достигнута). Проведена оценка отдаленных результатов лечения больных РТМ в зависимости от методов лечения. Больные РТМ были разделены на 4 группы: больные, которым выполнена ЭМП (n = 126), ЭМП + СТА (n = 20), ЭМП + ЛТ (n = 116) и ЭМП + СТА + ЛТ (n = 36). Химиотерапия и гормонотерапия в данном исследовании проводились крайне редко, поэтому в анализе не учитывались. При сравнении общей и безрецидивной выживаемости в рассматриваемых группах не выявлено достоверных различий ($p > 0,05$) (рис. 1). Полученные результаты свидетельствуют о сопоставимой общей и безрецидивной выживаемости при адекватном выборе метода лечения в соответствии с учетом совокупности индивидуальных прогностических факторов. Пятилетняя общая и безрецидивная выживаемость больных, которым выполнена ЭМП, значительно выше, чем выживаемость больных, которым проведено комбинированное лечение (ЭМП + ЛТ и ЭМП + СТА + ЛТ). Это объясняется прежде всего более ранней стадией заболевания и отсутствием неблагоприятных прогностических факторов у больных, которым выполнена ЭМП.

Оценена общая выживаемость 298 больных РТМ в зависимости от прогностических факторов без учета влияния методов лечения. При многофакторном анализе отдаленных результатов лечения больных выявлены следующие независимые значимые факторы прогноза жизни больных РТМ: возраст ($p = 0,0001$), степень дифференцировки опухоли ($p = 0,0024$), глубина инвазии миометрия ($p = 0,003$), наличие метастазов в забрюшинных лимфатических узлах ($p = 0,004$), стадия заболевания ($p = 0,036$).

Для формирования групп риска прогрессирования заболевания изучена безрецидивная выживаемость больных РТМ независимо от методов лечения. При многофакторном анализе статистически значимыми с прогрессированием РТМ оказались пять признаков: возраст ($p = 0,0016$), стадия заболевания ($p = 0,006$), глубина инвазии миометрия ($p = 0,0089$), степень дифференцировки опухоли ($p = 0,028$), наличие метастазов в забрюшинных лимфатических узлах ($p = 0,024$).

Далее проанализированы факторы прогноза лимфогенного метастазирования РТМ. Эти данные имеют большое значение для определения показаний к выполнению СТА. Для решения данной задачи изучены результаты лечения больных, имеющих метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов.

Из 298 больных РТМ у 18 (6,0%) установлено поражение регионарных лимфатических узлов. Из них у 11 (61,1%) пациенток поражение выявлено после операции при гистологическом исследовании операционного материала, у остальных семи метастазы в регионарных лимфатических узлах были выявлены в сроки от 5 до 21 мес после проведенного лечения (медиана 10 мес), и это было единственным проявлением прогрессирования заболевания (у 4 из них были диагностированы метастазы в поясничных лимфатических узлах) (см. табл. 1).

Факторами, повышающими риск поражения регионарных лимфатических узлов, оказались смешанный рак, глубина инвазии более половины толщины миометрия, наличие опухолевых эмболов в лимфатических щелях, переход опухоли на строму шейки матки, размер опухоли более 4 см и диссеминация по брюшине малого таза (табл. 2). В то же время такие факторы, как возраст, степень дифференцировки опухоли и наличие метаста-

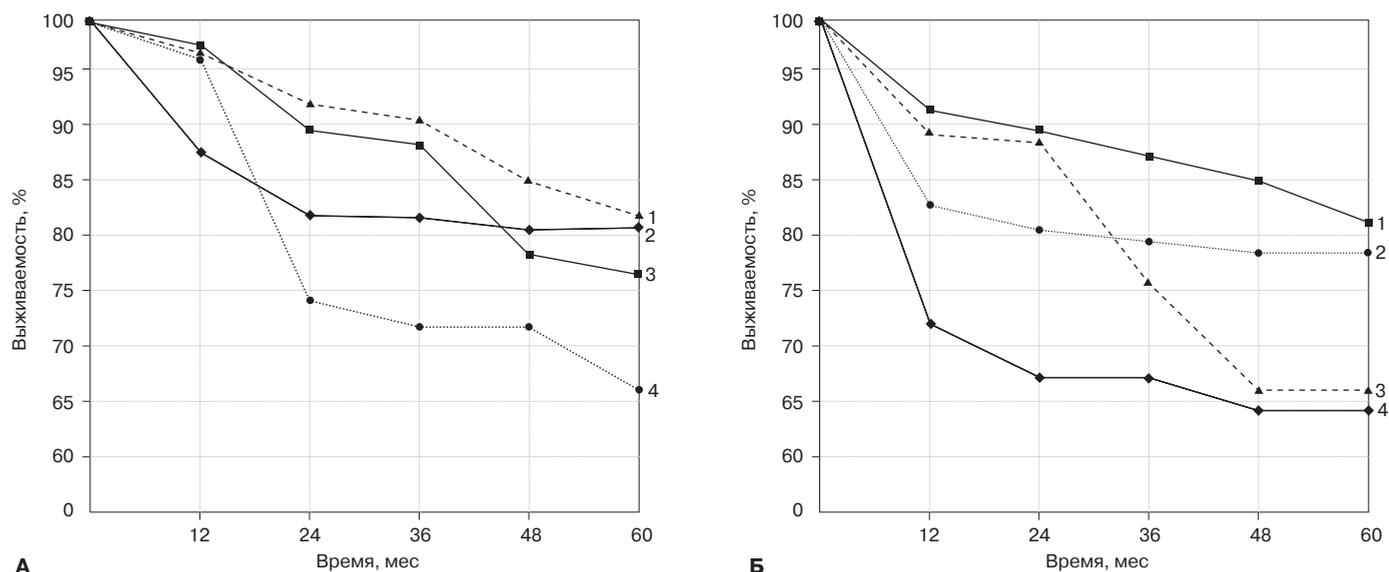


Рисунок 1. Выживаемость больных РТМ в зависимости от методов лечения. 1 — ЭМП; 2 — ЭМП + СТЛ; 3 — ЭМП + ЛТ; 4 — ЭМП + СТЛ + ЛТ.

А. Общая выживаемость. **Б.** Безрецидивная выживаемость.

зов в яичниках, не были значимо связаны с выявлением метастазов в регионарных лимфатических узлах. Мы отметили повышение частоты метастатического поражения регионарных лимфатических узлов при уменьшении степени дифференцировки опухоли, но не получили достоверных различий. Из-за малого числа наблюдений не было получено достоверных различий при анализе гистологических типов РТМ (кроме смешанного рака). Мы не рассматривали хирургическую стадию как самостоятельный фактор риска метастазирования в регионарные лимфатические узлы, поскольку, во-первых, оно учитывается при определении стадии, а во-вторых, мы анализировали все факторы, определяющие стадию (глубину инвазии, распространение на шейку матки и т. д.), по отдельности.

Оценена частота выявления сочетания пяти неблагоприятных клинических факторов, определяемых до или во время операции (смешанный вариант РТМ, размер опухоли более 4 см, глубина инвазии миометрия более половины его толщины, переход опухоли на строму шейки матки и диссеминация по брюшине малого таза).

В табл. 3 показана частота метастазирования в регионарные лимфатические узлы в зависимости от различных комбинаций перечисленных неблагоприятных факторов. Так, у одной больной выявлены все 5 неблагоприятных факторов и обнаружены метастазы в регионарных лимфатических узлах. Еще у одной больной выявлены 4 неблагоприятных фактора, но метастазы в регионарных лимфатических узлах не обнаружены. Таким образом, у больных с 4—5 неблагоприятными факторами частота метастатического поражения регионарных лимфатических узлов, по нашим данным, составила 50,0%. Девять больных имели по 3 неблагоприятных фактора, у 3 из них выявлены метастазы в регионарных лимфатических узлах (33,3%). У 28 больных отмечено сочетание 2 неблагоприятных факторов, у 5 из них вы-

явлены метастазы в регионарных лимфатических узлах (20,7%). У 98 больных наблюдался только один неблагоприятный фактор поражения регионарных лимфатических узлов, у 4 из них выявлены метастазы в регионарных лимфатических узлах (4,1%).

У 160 больных в исследовании факторов риска поражения регионарных лимфатических узлов не было. Метастазы выявлены у 4 из них (2,5%). Таким образом, чем меньше число неблагоприятных факторов выявлено у больной РТМ, тем меньше риск поражения регионарных лимфатических узлов (рис. 2).

Следует отметить, что частота метастазов в регионарных лимфатических узлах у больных РТМ с инвазией менее половины толщины миометрия в отсутствие перехода опухоли на строму шейки матки независимо от размеров опухоли составила лишь 2,5% (данная комбинация отмечена у 197 больных; 66,1%). При переходе опухоли на строму шейки матки и инвазии менее половины толщины миометрия независимо от размеров опухоли частота метастазов в регионарных лимфатических узлах увеличивалась до 12,5% (8 больных; 2,7%). У 60 больных в исследовании глубина инвазии была более половины толщины миометрия, в то время как размер опухоли был менее 4 см и опухоль не переходила на строму шейки матки. Частота метастатического поражения регионарных лимфатических узлов у этих больных составила 6,7% (метастазы выявлены у 4 из 60 больных). У 37 больных глубина инвазии была менее половины толщины миометрия, в то время как размер опухоли был более 4 см и не было перехода опухоли на строму шейки матки. Частота метастатического поражения регионарных лимфатических узлов у этих больных составила 2,7% (метастазы выявлены у 1 из 37 больных). У 4 больных глубина инвазии была менее половины толщины миометрия, размер опухоли был менее 4 см, но опухоль переходила на строму шейки матки. Метастатического поражения

Таблица 2

Факторы прогноза метастазов в регионарных лимфатических узлах при РТМ

Признак, статистическая достоверность	n	Частота метастазов	
		абс.	%
Возраст ($p_{1,2,3,4} > 0,05$)			
1. Моложе 50 лет	28	4	14,3
2. 50—59 лет	102	5	4,9
3. 60—69 лет	105	5	4,8
4. 70 лет и старше	63	4	6,4
Гистологический тип опухоли ($p_{1-2} = 0,18$; $p_{1-3} > 0,054$; $p_{1-4} = 0,0015$; $p_{2-3} > 0,05$; $p_{2-4} = 0,03$; $p_{3-4} = 0,23$)			
1. Аденокарцинома эндометриоидная	210	9	4,3
2. Аденокарцинома с плоскоклеточной метаплазией	71	6	8,5
3. Светлоклеточный рак	9	1	11,1
4. Смешанный рак	5	2	40
5. Серозный рак ^a	3	0	0
Степень дифференцировки опухоли ($p_{1,2,3,4} > 0,05$)			
1. Высокая	65	3	4,6
2. Умеренная	123	7	5,7
3. Разная	76	5	6,6
4. Низкая	34	3	8,8
Глубина инвазии миометрия ($p_{1-2} = 0,0026$; $p_{1-3} > 0,05$; $p_{2-3} > 0,05$)			
1. Менее половины толщины миометрия	205	6	2,9
2. Более половины толщины миометрия	74	9	12,2
3. До серозной оболочки	17	1	5,9
4. Прорастание серозной оболочки ^a	2	2	100,0
Наличие опухолевых эмболов в лимфатических щелях ($p_{1-2} = 0,00001$)			
1. Нет	270	9	3,3
2. Есть	28	9	32,1
Распространение опухоли на шейку матки ($p_{1-2} > 0,05$; $p_{1-3} = 0,006$; $p_{2-3} = 0,069$)			
1. Нет	248	12	4,8
2. Распространение на слизистую	26	1	3,9
3. Распространение на строму	24	5	20,8
Диссеминация по брюшине малого таза ($p_{1-2} = 0,0048$)			
1. Нет	290	16	5,5
2. Есть	6	2	33,3
Наибольший размер опухоли ($p_{1-2} > 0,05$; $p_{1-3} = 0,02$; $p_{2-3} = 0,0088$)			
1. Не более 2 см	52	1	1,9
2. 2—4 см	101	3	3,0
3. Более 4 см	64	9	14,1
Метастазы в яичниках ($p_{1-2} = 0,6$)			
1. Нет	293	18	6,1
2. Есть	5	0	0

^a Сравнения не проводили из-за малого числа больных.

регионарных лимфатических узлов не выявлено ни у одной больной.

Таким образом, при анализе описанных факторов риска можно оценить риск поражения регионарных лимфатических узлов у больных РТМ и определить целесообразность выполнения лимфаденэктомии. При формировании показаний к СТЛ были отобраны только те факторы, которые достоверно влияют на частоту метастазов в регионарных лимфатических узлах и которые можно оценить до- и интраоперационно. В связи с этим при формировании показаний к СТЛ мы не учитывали такой фактор, как наличие опухолевых эмболов в лимфатических щелях. Этот фактор достоверно и значимо повышает риск метастазирования в регионарные лимфатические узлы (табл. 2), однако выявить его до или во время операции не представляется возможным.

Мы отметили повышение частоты метастатического поражения регионарных лимфатических узлов при уменьшении степени дифференцировки опухоли, но не получили достоверных различий. Кроме того, из-за малого числа наблюдений не было получено достоверных различий при анализе редких прогностически неблагоприятных гистологических типов опухоли (кроме смешанного рака) с частотой регионарных метастазов. Эти факторы также не учитывались при формировании показаний к СТЛ в нашем исследовании.

ОБСУЖДЕНИЕ

Метастатически измененные лимфатические узлы на момент операции оказываются увеличенными менее чем у 10% больных РТМ, определенная, хотя и низкая, вероятность их поражения существует даже в отсутствие факторов, повышающих риск регионарного метастазирования [15]. Таким образом, ни пальпация, ни биопсия произвольно выбранных лимфатических узлов при РТМ неинформативны с диагностической точки зрения. Очевидно и то, что с увеличением числа удаленных

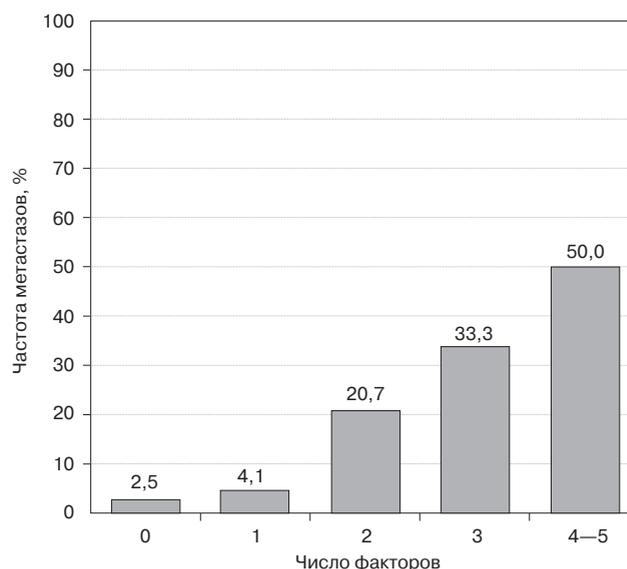
**Рисунок 2. Частота метастазов РТМ в регионарных лимфатических узлах в зависимости от числа факторов риска.**

Таблица 3

Комбинации прогностических факторов и частота поражения регионарных лимфатических узлов

Смешанный рак	Инвазия более половины толщины миометрия	Размер опухоли более 4 см	Переход на строму шейки матки	Диссеминация по брюшине малого таза	Число больных с метастазами в лимфатических узлах	Число больных без метастазов в лимфатических узлах	Число больных с данной комбинацией факторов	Частота метастазов при данной комбинации, %	Число факторов прогноза (частота метастазов)
+	+	+	+	+	1	0	1	100,0	4–5 (50,0%)
+	+	+	+		–	–	–	–	
+	+	+		+	–	–	–	–	
+		+	+	+	–	–	–	–	
	+	+	+	+	0	1	1	0	
+	+		+	+	–	–	–	–	3 (33,3%)
+	+	+			1	0	1	100,0	
+		+	+		–	–	–	–	
	+	+	+		2	2	4	50,0	
+	+		+		0	1	1	0	
+	+			+	0	1	1	0	
+		+		+	–	–	–	–	
	+	+	+	+	–	–	–	–	
+			+	+	–	–	–	–	2 (20,7%)
	+		+	+	0	2	2	0	
+	+				0	1	1	0	
+		+			–	–	–	–	
		+	+		1	3	4	25,0	
	+	+			3	13	16	18,8	
+			+		–	–	–	–	
	+		+		1	6	7	14,3	
+				+	–	–	–	–	1 (4,1%)
	+			+	1	0	1	100,0	
		+		+	–	–	–	–	
			+	+	–	–	–	–	
+					–	–	–	–	
	+				3	54	57	5,3	
		+			1	36	37	2,7	
			+		0	4	4	0	
				+	–	–	–	–	
					4	156	160	2,5	0 (2,5%)
Всего					18	280	298	–	6,0%

лимфатических узлов возрастает точность определения хирургической стадии, а также, возможно, лечебный эффект лимфаденэктомии. С другой стороны, при тотальном удалении тазовых и поясничных лимфатических коллекторов у больных РТМ частота осложнений достигает 20%, причем треть из них расценивают как тяжелые [27]. В связи с этим СТЛ представляется наиболее приемлемым диагностическим вмешательством для тех больных РТМ, у которых нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов, но имеются факторы риска лимфогенных метастазов.

Для формирования показаний к СТЛ при РТМ нами были отобраны следующие факторы: смешанный рак, глубина инвазии более половины толщины миометрия, переход опухоли на строму шейки матки, размер опухоли более 4 см и диссеминация по брюшине малого таза, что не противоречит данным мировой литературы, согласно которым чем больше глубина инвазии миометрия и размер опухоли, тем больше вероятность поражения регионарных лимфатических узлов [28—31]. Переход опухоли на строму шейки матки и диссеминация по брюшине также являются факторами неблагоприятного прогноза, повышающими вероятность регионарного метастазирования РТМ [21; 32; 33].

По нашему мнению, СТЛ при РТМ показана в следующих случаях:

1) при прорастании серозной оболочки матки (риск регионарных метастазов 100,0%);

2) при выявлении по данным предоперационного гистологического исследования смешанного РТМ (риск 40,0%);

3) при диссеминации опухоли по брюшине малого таза (риск 33,3%);

4) при сочетании 2 из 3 факторов и более: инвазия более половины толщины миометрия, переход опухоли на строму шейки матки, размер опухоли более 4 см (риск 14,3—50,0%).

Следует отметить, что в нашем исследовании первые три показания не встречались самостоятельно.

В остальных случаях мы считаем возможным выполнить ЭМП.

При морфологически подтвержденном поражении тазовых или поясничных лимфатических узлов больным РТМ показана ЭМП с тотальной тазовой и поясничной лимфаденэктомией для реализации не только диагностических, но и лечебных задач данного вмешательства.

Согласно нашим данным, СТЛ статистически достоверно не влияет ни на общую, ни на безрецидивную выживаемость больных РТМ независимо от проводимых методов лечения (рис. 1), что согласуется с данными последних рандомизированных исследований [34; 35]. Возможно, причина кроется в том, что как в этих исследованиях, так и в нашей работе больным РТМ не удаляли поясничные лимфатические узлы. Возможно (и мы склоняемся к этой точке зрения), для того чтобы понять данный факт, следует обратиться к результатам классических исследований лимфаденэктомии при РТМ. Согласно им частота поражения лимфатических узлов при РТМ I клинической стадии, которая диагностируется у 65—70% больных, даже при выполнении тотальной тазовой и поясничной лимфаденэктомии не превышает

11% (частота метастазов в тазовых лимфатических узлах 9%, в поясничных 5%) [15], поэтому вряд ли удастся доказать улучшение выживаемости всей популяции больных РТМ при выполнении лимфаденэктомии.

Очевидно, что лимфаденэктомия оказывает лечебный эффект в группе больных с метастазами [16]. Несомненно и диагностическое значение этого вмешательства, которое уже обсуждалось выше. Нельзя забывать об ошибках и о неточностях, которые могут быть допущены на этапе предоперационного обследования, и о том, что 90% метастазов в лимфатических узлах при РТМ являются микроскопическими [15] и их можно выявить только при тщательном гистологическом исследовании. Таким образом, мы считаем целесообразным выполнять СТЛ не только при наличии перечисленных выше показаний, но и в сомнительных случаях, чтобы наилучшим образом решить диагностические и лечебные задачи хирургического вмешательства при РТМ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Опухоли женской репродуктивной системы / М. И. Давыдов, В. П. Летягин, В. В. Кузнецов (ред.). — М.: МИА, 2007. — С. 228—254.
2. Давыдов М. И., Аксель Е. М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ // Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. — 2010. — Т. 21, № 2 (прил. 1). — 158 с.
3. Бохман Я. В. Руководство по онкогинекологии. — Л.: Медицина, 1989. — С. 275—340.
4. Podratz K. S., Mariani A., Webb M. J. Staging and therapeutic value of lymphadenectomy in endometrial cancer // Gynecol. Oncol. — 1998. — Vol. 70. — P. 163—164.
5. The role of the endocrine factors and obesity in hormone-dependent gynecological neoplasms / Maggino T., Pirrone T., Velluti F., Bucciante G. // Eur. J. Gynecol. Oncol. — 1993. — Vol. 14, N 2. — P. 119—126.
6. Barends M. N., Kilgore L. C. Complete surgical staging of early endometrial carcinoma: optimizing patient outcome // Semin. Radiat. Oncol. — 2000. — Vol. 10. — P. 3—7.
7. Homesley H. B., Zaino R. Endometrial cancer: prognostic factors // Semin. Oncol. — 1994. — Vol. 21. — P. 71—78.
8. Mikuta J. J. Preoperative evaluation and staging of endometrial cancer // Cancer. — 1995. — Vol. 76. — P. 2041—2043.
9. Indispensability of pelvic and paraaortic lymphadenectomy in endometrial cancers / Yokoyama Y., Maruyama H., Sato S., Saito Y. // Gynecol. Oncol. — 1997. — Vol. 64. — P. 411—417.
10. Creasman W. L. Limited disease: role of surgery // Semin. Oncol. — 1994. — Vol. 21. — P. 79—83.
11. Using FIGO histologic grade to determine when to perform lymphadenectomy in endometrioid adenocarcinoma of the endometrium / Geisler J. P., Wicmann M. C., Zhou Z., Miller G. A., Geisler H. E. // Eur. J. Gynecol. Oncol. — 1996. — Vol. 17. — P. 204—207.
12. Clinical stage I adenocarcinoma of the endometrium: analysis of recurrences and the potential benefit of staging lymphadenectomy / Belinson J. L., Lee K. R., Badger G. J., Pretorius R. G., Jarrel M. A. // Gynecol. Oncol. — 1992. — Vol. 44. — P. 17—23.
13. Stage I and II endometrial cancer, should lymphadenectomy still be done? / Descamps P., Body G., Calais G., Moire C., Fignon A., Jourdain O., Le Floch O., Lansac J. // J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. — 2005. — Vol. 24. — P. 794—801.
14. Should selective paraaortic lymphadenectomy be part of surgical staging for endometrial cancer / Faught W., Krepar G. V., Lotocki R., Heywood M. // Gynecol. Oncol. — 1994. — Vol. 55. — P. 51—55.
15. 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. — P. 2035—2041.
16. Resection of lymph node metastases influences survival in stage IIIc endometrial cancer / Havrilesky L. J., Cragun J. M., Calingaert B., Synan I., Secord A. A., Soper J. T., Clarke-Pearson D. L., Berchuck A. // Gynecol. Oncol. — 2005. — Vol. 99, N 3. — P. 689—695.

17. Lurain J.R. Uterine Cancer//Novak's Gynecology (12th ed.). — Williams & Wilkins, 1996. — P. 1057—1092.
18. Long-term outcomes of therapeutic pelvic lymphadenectomy for stage I endometrial adenocarcinoma / Mohan D. S., Samuels M. A., Selim M. A., Shalodi A. D., Ellis R. J., Samuels J. R., Yun H. J. // *Gynecol. Oncol.* — 1998. — Vol. 70, N 2. — P. 165—171.
19. Orr J. W., Jr., Holimon J. L., Orr P. F. Stage I corpus cancer: is teletherapy necessary? // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1997. — Vol. 176, N 4. — P. 777—788.
20. Van Trappen P. O., Pepper M. S. Lymphangiogenesis and lymph node microdissemination // *Gynecol. Oncol.* — 2001. — Vol. 82, N 1. — P. 1—3.
21. Лекции по онкогинекологии / М. И. Давыдов, В. В. Кузнецов (ред.). — М: МЕДпресс-информ, 2009. — С. 243—253.
22. Burke T. W., Eifel P. J., Muggia F. M. Cancer of the uterine body // V. DeVita, S. Hellman, S. Rosenberg (eds.). *Cancer: Principles and Practice of Oncology.* — 6th ed. — Lippincott, Williams and Wilkins, 2001. — P. 1573—1594.
23. Analysis of survival after laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy compared with the conventional abdominal approach for early-stage endometrial carcinoma: a review of the literature / Gil-Moreno A., Díaz-Feijoo B., Morchón S., Xercavins J. // *J. Minim. Invasive Gynecol.* — 2006. — Vol. 13, N 1. — P. 26—35.
24. An analysis of approaches to the management of endometrial cancer in North America: a CTF study / Maggino T., Romagnolo C., Landoni F., Sartori E., Zola P., Gadducci A. // *Gynecol. Oncol.* — 1998. — Vol. 68. — P. 274—270.
25. Вуколов Э. А. Основы статистического анализа. — М.: «Форум», 2008. — С. 52—170.
26. ICH Guidelines // *Good Clin. Pract. J.* — 1998. — Vol. 5, N 4. — P. 27—37.
27. Налбандян А. В. Расширенные операции при раке тела матки I—III клинических стадий: Дис... канд. мед. наук. — М., 2006. — С. 94.
28. Максимов С. Я. Минимальный рак эндометрия. — СПб., 2004. — С. 28.
29. Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma / Aalders J., Abeler V., Kolstad P., Onsrud M. // *Obstet. Gynecol.* — 1980. — Vol. 56. — P. 419—446.
30. Boronow R. C., Morrow C. P., Creasman W. T. Surgical staging in endometrial cancer: clinical-pathologic findings of a prospective study // *Obstet. Gynecol.* — 1984. — Vol. 63, N 6. — P. 825—832.
31. Bucy G. S., Mendenhall W. M., Morgan L. S. Clinical stage I and II endometrial carcinoma treated with surgery and/or radiation therapy: analysis of prognostic and treatment related factors // *Gynecol. Oncol.* — 1989. — Vol. 33, N 3. — P. 290—295.
32. Баринов В. В. Злокачественные опухоли тела матки // М. И. Давыдов (ред.). *Энциклопедия клинической онкологии.* — М., 2004. — С. 420.
33. The utility of the revised International Federation of Gynecology and Obstetrics histological grading of endometrial adenocarcinoma using a defined nuclear grading system / Zaino R. J., Kurman R. J., Diana K. L., Morrow C. P. // *Cancer.* — 1995. — Vol. 75. — P. 81—86.
34. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study / ASTEC study group, Kitchener H., Swart A. M., Qian Q., Amos C., Parmar M. K. // *Lancet.* — 2009. — Vol. 373. — P. 125—136.
35. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial / Benedetti Panici P., Basile S., Maneschi F., Alberto Lissoni A., Signorelli M., Scambia G., Angioli R., Tateo S., Mangili G., Katsaros D., Garozzo G., Campagnutta E., Donadello N., Greggi S., Melpignano M., Raspagliesi F., Ragni N., Cormio G., Grassi R., Franchi M., Giannarelli D., Fosfati R., Torri V., Amoroso M., Crocè C., Mangioni C. // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2008. — Vol. 100, N 23. — P. 1707—1716.

Поступила 20.01.2012

*Dmitry Alexeyevich Shapovalov¹, Valentina Mikhailovna Nechushkina²,
Igor Gennadievich Komarov³, Artem Viacheslavovich Nalbandyan⁴*

SELECTIVE PELVIC LYMPHADENECTOMY IN ENDOMETRIAL CANCER

¹ MD, Researcher, Department of Female Reproductive Malignancies, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

² MD, PhD, Senior Researcher, Gynecological Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

³ MD, PhD, DSc, Professor, Leading Researcher, Department of Surgical Diagnostics, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

⁴ MD, PhD, Associate Professor, Chair of Oncology, N. I. Pirogov RSMU (1, Ostrovityanova ul., Moscow, RF, 117997)

Address for correspondence: Shapovalov Dmitriy Alexeyevich, Department of Female Reproductive Malignancies, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS, 24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478; e-mail: shapovalov.dmitry@gmail.com

Until now pelvic and paraaortic lymph node dissection is not a standard surgical treatment for endometrial cancer even in patients at high risk of regional metastases. The purpose of this study was to develop indications for selective pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer patients. We analyzed results of the treatment of 298 patients with stage IA—IIIC endometrial cancer aged 30 to 89 years treated at the N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS in 1998 – 2004. Eighteen patients (6.0%) had regional lymph node metastases. The 5-year overall and disease-free survival was 77.8 ± 2.5 and $73.0 \pm 2.3\%$. The respective 10-year rates were 69.9 ± 2.9 and $65.8 \pm 3.6\%$. Risk factors for regional lymph node metastases included mixed carcinoma, deep myometrial invasion, invasion of cervical stroma, tumor size more than 4 cm and pelvic peritoneum involvement. The risk of regional metastases was 2.5 to 100% depending on the presence and combination of these risk factors.

Key words: endometrial cancer, pelvic lymphadenectomy.
