

# Рак тела матки II–III стадии по FIGO: тактика адьювантной терапии – задачи и подходы к решению

Ю.М.Крейнина<sup>1</sup>, А.Р.Иксанова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Российский научный центр  
рентгенорадиологии, Москва

<sup>2</sup>Орский онкологический диспансер, Орск

*Введение.* В последние годы в лечении больных раком тела матки (РТМ) II–III стадии по FIGO с сочетанием факторов неблагоприятного прогноза наблюдается улучшение результатов при проведении адьювантного химиолучевого лечения (ХЛЛ). Однако сохраняющийся 20–30% уровень регионарного и отдаленного метастазирования все еще высок. Во многом это связано с недостаточным выполнением лимфаденэктомии, наличием микрометастазов в парааортальных лимфоузлах у 7–8% больных. В нашем ретро-проспективном исследовании изучали эффективность модифицированной методики ХЛЛ с проведением профилактического облучения ПАЛУ. *Материал и методы.* Были изучены амбулаторные карты и истории болезней больных, проходивших лечение с января 2000 по август 2015 гг. в клиниках ФГБУ «РНЦРР» и ГБУЗ «ООД». В исследование вошли 146 человек со II–III стадией РТМ, 71 (48,6%) – в основную, 75 (51,4%) – в контрольную группы. В основной группе 37 больным проведено адьювантное ХЛЛ с облучением ПАЛУ, 20 больным – ХЛЛ с лучевой терапией стандартного объема, 14 больным – только сочетанная лучевая терапия с облучением ПАЛУ. Химиотерапия проводилась в таксано-платиновом режиме (ТР), в среднем проводилось 3–4 курса через 21 день. В контрольной группе проводилась только сочетанная лучевая терапия стандартного объема. Для расчетов применялось программное обеспечение STATISTICA 10, сравнение выживаемости в группах проводилось методом Каплан–Майера с учетом лонг-рангового критерия. *Результаты.* Уровень ранней урологической ( $p=0,78$ ) и гастроинтестинальной токсичности ( $p=0,42$ ) в группах не различался, уровень гематологической токсичности в основной группе оказался выше ( $p<0,001$ ). Сопроводительная и гемостимулирующая терапия сокращали перерывы в лечении. Стойкие гематологические осложнения 3-й степени привели к прекращению лечения только одной больной. Отдаленных тяжелых осложнений в обеих группах не наблюдалось. Медиана наблюдения составила 28 (4–90) мес. В основной группе количество метастазов в ПАЛУ развилось в 1,5 раза меньше, отдаленных метастазов и локальных рецидивов – меньше в 2 раза. В подгруппе с только лучевой терапией с расширенными полями рецидивов не наблюдалось. Пятилетняя безрецидивная выживаемость в основной группе составила 75%, в контрольной – 53% ( $p=0,004$ ). Общая выживаемость составила 85% и 77% соответственно ( $p=0,03$ ). *Вывод.* Дополнение стандартной лучевой терапии облучением ПАЛУ и полихимиотерапией в

таксано-платиновом режиме улучшает результаты лечения у больных со II–III стадией РТМ с приемлемым уровнем осложнений. Данная методика может быть рекомендована для дальнейших проспективных рандомизированных исследований.

*Ключевые слова:* рак тела матки, адьювантная терапия, химиолучевое лечение.

## Endometrial Cancer Stages II–III by FIGO: the Tactics of Adjuvant Therapy – the Challenges and the Approaches to the Solution

Yu.M.Kreynina<sup>1</sup>, A.R.Iksanova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Russian Scientific Center of Radiology,  
Moscow

<sup>2</sup>Orsk Oncological Dispensary, Orsk

*Introduction.* In recent years there is an improvement in the results of adjuvant chemoradiotherapy (CR) in the treatment of uterine body cancer (UBC) stages II–III according to FIGO with a combination of unfavorable prognostic factors. However, the persisting 20–30% levels of regional and distant metastases are still high. This is largely due to the inadequate implementation of lymphadenectomy, the presence of para-aortic lymph node micrometastases in 7–8% of patients. In our retrospective study we investigated the efficacy of a modified technique of CR with carrying out of prophylactic irradiation of paraaortic lymph nodes (PALN). *Materials and methods.* Hospital records and medical histories of the patients who were treated from January 2000 to August 2015 in the Russian Scientific Centre of Roentgenoradiology in Moscow and in the Oncological Dispensary in Orsk were studied. The study included 146 people with stages II–III UBC, with 71 patient (48.6%) in the main group and 75 patients (51.4%) in the control group. In the main group 37 patients underwent adjuvant CR with PALN irradiation, 20 patients (28.2%) underwent CR with standard pelvic radiotherapy (PRT), and 14 patients (19.7%) underwent only adjuvant radiotherapy – PRT with prophylactic irradiation of PALN. Chemotherapy was conducted in a taxane-platinum mode (TP), the average rate of 3–4 courses was conducted after the space of 21 days. In the control group only the standard conventional PRT was performed. Brachytherapy was obligatorily in the both groups. The calculations were done with the use of the STATISTICA 10 software, the comparison of survival in the groups was carried out by the Kaplan-Meier method based on Long-rank test. *Results.* The level of early urological toxicity ( $p=0.78$ ) and gastrointestinal toxicity ( $p=0.42$ ) in the groups did not differ, the level of hematologic toxicity in the main group was higher ( $p<0.001$ ). Supporting and hemostimulating therapy reduced treatment interruptions. Persistent 3rd degree hematologic complications led to discontinuation of treatment only in one patient. The remote severe complications were not observed in both groups. The follow-up median was 28 (4–90) months. In the main group the number of metastases developing in PALN decreased by 1.5 times, the number of distant metastasis and local recurrence decreased by 2 times. In a subgroup with radiotherapy alone relapses were not observed. Five-year relapse-free survival was 75% in main group, 53% in control ( $p=0,004$ ). The overall sur-

vival was 85% and 77% respectively ( $p=0,03$ ). *Conclusion.* Adjuvant taxane-platinum-based CR with preventive irradiation of PALN improves results of treatment patients with UBC stages II–III according to FIGO with acceptable side effects rate. This method can be recommended for further prospective randomized studies.

**Keywords:** uterine body cancer, adjuvant therapy, chemoradiotherapy.

## Введение

Рак тела матки (РТМ) по частоте развития находится на втором месте после рака молочной железы среди злокачественных новообразований у женщин в РФ. За последние 10 лет распространенность РТМ в России неуклонно растет: со 110,9 до 160,7 случаев на 100 тыс населения. Наибольший рост отмечается за последние два года со 143,2 до 160,7, что связано со вновь введенной всеобщей диспансеризацией населения. Помимо этого на 30% увеличилось количество активно выявленных больных, однако выявляемость больных с ранними стадиями возросла лишь на 4,7%. На I–II стадиях выявляется не более 80% больных РТМ, этот показатель остается стабильным, как и 10% уровень общей летальности на первом году [1].

В настоящее время стандартом лечения РТМ является экстирпация матки с придатками, тазовой и парааортальной лимфаденэктомией (ЛАЭ). Требование к обязательному выполнению парааортальной ЛАЭ становится все более жестким, вплоть до повторного хирургического вмешательства для выполнения ЛАЭ в случае обнаружения метастазов в тазовых лимфоузлах (ТЛУ) и невыполнения парааортальной ЛАЭ при первичном вмешательстве [2].

Выполнение ЛАЭ становится критичным при обнаружении таких факторов неблагоприятного прогноза (ФНП), как неблагоприятный гистотип, глубокая инвазия опухоли в миометрий, строму шейки матки, наличие лимфоваскулярной инвазии (ЛВИ), метастазов в придатках, регионарных лимфоузлах, сальнике, возрасте старше 60 лет [3].

По данным литературы, при сочетании более трех ФНП риск метастазирования в ТЛУ резко возрастает с 5% до 20–60%, в парааортальные лимфоузлы (ПАЛУ) – с 2–3% до 10–30%. Важно отметить и то, что при РТМ в 3–5% случаев возможно прямое метастазирование в ПАЛУ, без поражения ТЛУ. Микрометастазы в ПАЛУ при широкой лимфодиссекции обнаруживаются в 7–8% случаев.

Сочетание ФНП, метастазов в лимфоузлах приводит к снижению общей пятилетней выживаемости до 35–45% по сравнению с 90–95% при их отсутствии [4].

Лимфодиссекция макроскопически измененных лимфоузлов увеличивает пятилетнюю безрецидивную выживаемость (БВ) до 50% [5]. Показано, что ЛАЭ даже негативных ПАЛУ снижает количество рецидивов и улучшает болезнь-специфическую выживаемость при поражении более двух групп ТЛУ; общая выживаемость (ОВ) при этом возрастает до 89,3%. ЛАЭ только увеличенных ТЛУ снижает ОВ до 46,5% [6].

Однако, несмотря на явное улучшение результатов лечения при выполнении ЛАЭ, наличие сопутствующей патологии, ожирения, спаек в малом тазу, выполнение хирургического вмешательства вне стен онкологического учреждения приводит к недостаточной лимфодиссекции или даже полному ее отсутствию, что в свою очередь обуславливает необходимость более агрессивной терапии на адъювантном этапе.

В российских и европейских клинических рекомендациях на адъювантном этапе рекомендуется проведение лучевой терапии – внутриполостное облучение (ВПЛТ) – на культю влагалища с РОД 3–5–5,5 Гр 2–3 раза в неделю до СОД 21–27,5 Гр, конформное дистанционное облучение (ДЛТ) на ложе удаленной опухоли и зоны регионарного метастазирования с РОД 1,8–2 Гр 5 дней в неделю до СОД 40–50 Гр [7].

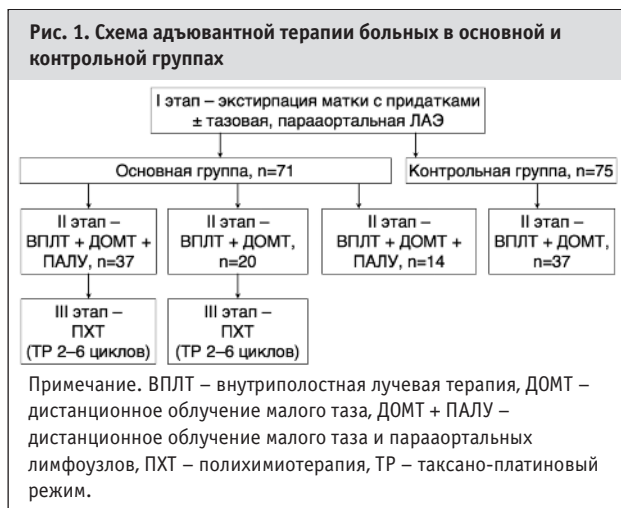
Высокие цифры выживаемости в отсутствие вышперечисленных ФНП (I стадия Gr 1,2) леги в основу крупных рандомизированных исследований, сравнивающих эффективность чистого хирургического и комбинированного лечения. Результаты показали увеличение риска смерти и ухудшение качества жизни без влияния на безрецидивную выживаемость при проведении ДЛТ на область малого таза [8, 9]. Не обнаружено преимуществ и при проведении ВПЛТ на адъювантном этапе. Однако у пациентов старше 60 лет или с наличием ЛВИ ВПЛТ улучшает результаты лечения без ухудшения качества жизни больных [10, 11].

У больных с вовлечением стромы шейки матки (II стадия по FIGO) чаще выявляется сочетание 2–3 ФНП. В этом случае проведение комбинированного лечения позволяет увеличить БВ до 75–85%. Улучшение ОВ удается достичь только у больных с сочетанием не более двух ФНП. По данным международных исследований, у этой группы больных проведение ВПЛТ предпочтительнее сочетанного облучения, так как уровень локо-регионарного рецидивирования в раннем и отдаленном периоде одинаков, а количество гастроинтестинальных и урологических осложнений, частота развития вторичных опухолей значимо меньше при проведении только внутриполостного облучения [8, 12]. Стоит подчеркнуть, что в упомянутых выше исследованиях выполнение тазово-парааортальной лимфодиссекции в этих случаях является обязательной процедурой, носящий как стадирующий, так и терапевтический характер.

Однако у больных со II стадией при наличии трех и более ФНП и у больных с III стадией проведение сочетанной лучевой терапии (ВПЛТ и ДЛТ на область малого таза) на адъювантном этапе оказывается уже недостаточным: БВ не превышает 30–40%, ОВ 50–65%. Наиболее часто развиваются метастазы в парааортальные, паховые лимфоузлы, большой сальник, межплетевые метастазы вне полей облучения, отдаленные метастазы (в надкляичные лимфоузлы, легкие, кости, головной мозг).

Для улучшения результатов лечения проводились попытки увеличить поля облучения с включением ПАЛУ до СОД 40–50 Гр (так называемые расширенные поля) или же с включением всего объема брюшной полости до СОД 30 Гр с экранированием органов риска (сердце, почки, печень) с дальнейшим бустом на малый таз до СОД 40–50 Гр [13, 14]. При таком облучении ОВ возрастает до 70–75%, но уровень БВ не превышает 50%, при этом наиболее часто развиваются отдаленные и межплетевые метастазы в брюшной полости вне полей облучения. В пользу отказа от облучения всего объема брюшной полости говорил и неоправданно высокий уровень (до 14%) тяжелых гастроинтестинальных осложнений (Grade 3–4 по RTOG).

Высокая частота отдаленного метастазирования у больных со II–III стадией с сочетанием ФНП привела исследователей к необходимости изучения значения адъювантной полихимиотерапии (ПХТ) у вышеуказанных категорий больных. За прошедшие 10 лет



в лечении РТМ произошел сдвиг от классического режима САР (цисплатин, доксорубин, циклофосфамид) в сторону применения наиболее убедительно показавшего эффективность и безопасность таксано-платинового режима (ТР), ответ на применение которого составляет не менее 45–75% [15–17].

В ряде крупных рандомизированных исследований, сравнивших эффективность лучевой терапии (40–50 Гр на малый таз) с эффективностью ПХТ (АР, САР) на адьювантном этапе у пациенток с высоким риском метастазирования, не получено однозначного ответа о преимуществе одного из методов [18–20]. Отмеченное во всех исследованиях увеличение количества локо-регионарных рецидивов в группе ПХТ (до 50% при наличии позитивных ТЛУ) и отдаленных метастазов в группе лучевой терапии, а также сохраняющийся низкий уровень ОБ и БВ, привели к мысли о необходимости комплексного подхода к терапии столь сложной группы больных.

Ряд проведенных ретро-проспективных исследований продемонстрировал преимущество химиолучевого лечения над монотерапией, при этом последовательность проведения облучения и химиотерапии значения не имела. В объем лучевой терапии включался малый таз и ПАЛУ при их метастатическом поражении. Средняя СОД составила 45–50 Гр, РОД 1,8–2 Гр. ВПЛТ была обязательна не во всех исследованиях, проводилась чаще при распространении опухоли на шейку матки, со средней СОД на купол культи влагалища 15–20 Гр. Химиотерапия проводилась в режимах САР, ТР, АР, ТС/ДС. При комплексном подходе количество местных рецидивов у больных с IIIa–IIIc снизилось до 3–4%, а у больных с Ic–IIb снизилось вплоть до полного отсутствия. Частота отдаленного и брюшинного метастазирования составила 5–10%. Однако 20% уровень метастазирования в парааортальные лимфоузлы у больных с III стадией снизить не удалось [21, 22]. Проведение современных конформных методов облучения совместно с лекарственной сопроводительной терапией и применением колоние-стимулирующих факторов позволили уменьшить количество отдаленных тяжелых осложнений лечения без превышения рекомендованных ВОЗ 5%. При этом показано, что добавление на фоне лучевой терапии еженедельного введения препаратов платины не увеличивает токсичности лечения [23].

Помимо этого изучались и режимы «сэндвич»-терапии – последовательного применения на адьювантном этапе химиотерапии – лучевой терапии – химиотерапии. Столь воодушевившие результаты ретроспективных исследований (увеличение пятилетней ОБ до 85%) не оправдались при проспектив-

Параметры	Основная группа, n 71	Контрольная группа, n 75
Возраст	57,9±9,4 (40–75)	60,1±8,4 (40–80)
Стадия		
IIc1	32 (45%)	37 (49,3%)
IIa	5 (7%)	6 (8%)
IIb	27 (38%)	31 (41,3%)
III	39 (54,9%)	38 (50,6%)
IIIa	16 (22,5%)	21 (28%)
IIIb	1 (1,4%)	1(1,3%)
IIIc	22 (30,8%)	16(21,3%)
IIIc1	15 (21,1%)	16 (21,3%)
IIIc2	7 (9,9%)	0
Гистологический тип		
Аденокарцинома	47 (66%)	54 (72%)
Gr1	7 (9,8%)	13 (17,3%)
Gr2	25 (32,5%)	28 (37,3%)
Gr3	15 (21%)	13 (17,3%)
Другой гистологический тип	24 (33,7%)	21 (27,9%)
Серозно-папиллярный рак	7 (9,8%)	1 (1,3%)
Светло-клеточный рак	3 (4,2%)	2 (2,6%)
Недифференцированный рак	0	1 (1,3%)
Карциносаркома	5 (7%)	5 (6,7%)
Смешанный рак	9 (12,7%)	12 (16%)
Другие ФНП		
Инвазия в миометрий >50%	51 (71,8%)	58 (77,3%)
Инвазия в строму шейки матки	44 (61,9%)	40 (53,3%)
ЛВИ+	24 (33,8%)	19 (25,3%)
Поражение лимфоузлов	22 (30,9%)	16 (21,3%)
только ТЛУ	16 (22,5%)	16 (21,3%)
только ПАЛУ	1 (1,4%)	0
ТЛУ и ПАЛУ	5 (7%)	0

ном их изучении (двухлетняя выживаемость составила 55%) [24, 25].

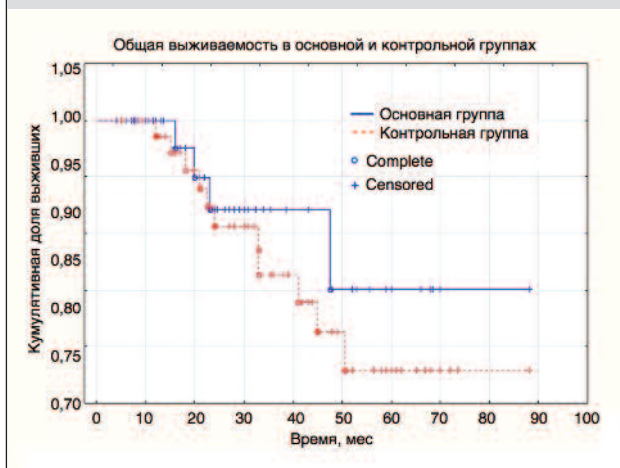
В настоящее время проводится набор больных в целый ряд других проспективных исследований, изучающих различные аспекты адьювантной терапии у больных РТМ высокого риска. Например, исследование PORTEC-3 изучает роль симулянтного химиолучевого лечения с последующей химиотерапией [26], исследование GOG-258 сравнивает эффективность химиотерапии (6 циклов ТР) с эффективностью химиолучевого лечения (облучение с еженедельным введением цисплатина и последующими 3–4 курсами адьювантной ПХТ в режиме ТР) [27]. Продолжается и исследование GOG-249 сравнивающее результаты адьювантной сочетанной лучевой терапии в монорежиме и адьювантного химиолучевого лечения, включающего только ВПЛТ и 3 курса адьювантной ПХТ в режиме ТР [28].

Таким образом, при внимательном изучении всего мирового опыта становится ясным, что у больных со II–III стадией РТМ с сочетанием ФНП наибольших результатов удается добиться при проведении на адьювантном этапе химиолучевого лечения, особенно при применении расширенных полей облучения с включением ПАЛУ. Однако во всех исследованиях расширенные поля облучения применялись при верифицированных метастазах в ПАЛУ.

Целью исследования стало изучение влияния на непосредственные и отдаленные результаты лече-



Рис. 2. Общая выживаемость в основной и контрольной группах



ния больных II–III стадии РТМ комплексной адъювантной терапии – сочетанной лучевой терапии с профилактическим облучением области ПАЛУ и таксано-платинового режима ПХТ.

### Материал и методы

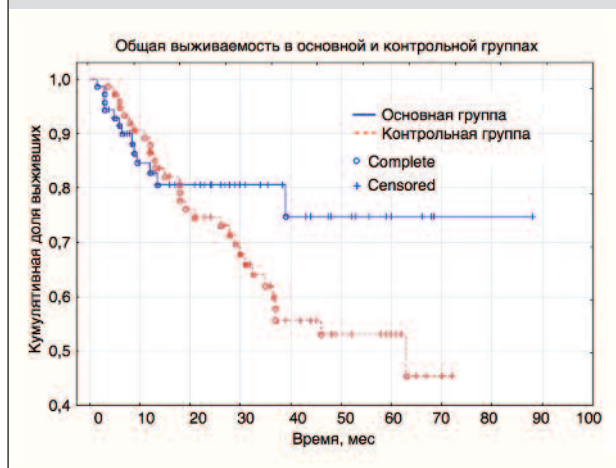
Исследование носило ретро-проспективный характер. Были изучены истории болезней и амбулаторные карты больных, прошедших лечение с января 2000 по август 2015 гг. в клиниках ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» и ГБУЗ «Орский онкологический диспансер». В окончательный анализ были включены данные на 146 больных; 71 из них были включены в основную группу и 75 – в контрольную. Все больные на первом этапе подверглись хирургическому лечению в объеме экстирпации матки с придатками. В основной группе операция была дополнена ЛАЭ у 43 (60,6) больных, тазовой ЛАЭ – у 31 (43,6%), тазовой и парааортальной – у 12 (16,9%) больных. В контрольной группе ЛАЭ выполнена у 34 (45,3%) больных, тазовая – у 28 (37,3%), тазовая и парааортальная ЛАЭ – у 15 (20%). Резекция сальника проведена у 9 (12,7%) больных в основной и у 15 (20%) больных – в контрольной группе. Характеристика больных по стадиям, гистологии и наличию ФНП представлена в табл. 1.

Далее больные методом пар в зависимости от проведенной адъювантной терапии (рис. 1) рандомизировались на основную и контрольную группы.

В контрольной группе пациентам на адъювантном этапе проводилась сочетанная лучевая терапия. Лучевой этап ряда больных, наблюдавшихся в Орском онкодиспансере, ввиду отсутствия мегавольтных лучевых установок, проводился в радиологическом отделении Оренбургского областного клинического онкологического диспансера. Методики лучевой терапии в обеих клиниках принципиально не различались.

Внутриполостная лучевая терапия в обеих группах проводилась в режиме высокомоментного автоматизированного облучения. В основной группе лечение проводилось на аппарате «Микроселектрон HDR» источником Ir-192 HDR, с индивидуальным объемным планированием параметров облучения на основании данных КТ-топометрии. Нормирование разовой очаговой дозы (РОД) D100 в 3–4 Гр проводилось на основании слизистой влагалища, с эскалацией дозы в области вагинального рубца до РОД 4,5–6 Гр. В контрольной группе лечение проводилось на аппарате «АГАТ-ВУ» источником Co-60 HDR, с использованием стандартных планов из ат-

Рис. 3. Безрецидивная выживаемость в основной и контрольной группах



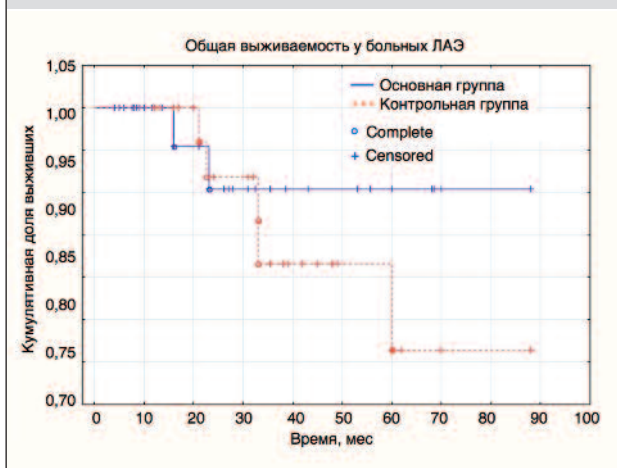
ласа дозных распределений, с преимущественным облучением области вагинального рубца с нормированием РОД 5 Гр контактно на слизистую по 500% изодозе, СОД 30 Гр. Для облучения использовался метракольпостат с расположением источников Co-60 в одной плоскости, с геометрией 1–1–1. Влагищная трубка облучалась преимущественно при указаниях на поражение шейки матки, РОД 3 Гр на глубину 0,5 см от поверхности кольпостата Д 25–30 мм, СОД 15–21 Гр.

Дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) в контрольной группе проводилась конвенционально, на гамма-аппарате РОКУС-АМ, с использованием 2D-планирования. На 1-м этапе лечения противолежащими полями облучалась весь объем малого таза РОД 2 Гр, до СОДэкв 18–24 Гр, далее «боксы»-методом с ограничением дозы на органах риска (прямая кишка, мочевого пузыря) до СОДэкв 30 Гр. Далее для обработки путей лимфооттока применялись различные методики как статического, так и подвижного облучения. Наиболее часто использовали облучение методом двухосевой двух-четырёхсекторной ротации до средней СОДэкв 42–44 Гр. Общая подводимая доза на зоны лимфогенного метастазирования – обтураторные, внутренние/наружные/общие подвздошные лимфоузлы – составила Dср 44 Гр (20–50 Гр), на область вагинального рубца – Dср 60 Гр (36–84 Гр).

Дистанционный этап в основной группе проводился конформно на ЛУЭ фотонами энергией 6–18 МэВ, с предварительным индивидуальным 3D-планированием на основании данных КТ-топометрии, с применением мультилепесткового коллиматора. Для улучшения конформности проводилась иммобилизация фиксирующими устройствами. 3D-планирование с учетом индивидуальных особенностей, полученных при КТ-топометрии, позволило снизить лучевую нагрузку на органы риска до 20–30%, при этом средние подводимые дозы на пути лимфооттока и вагинальный рубец остались на прежнем уровне. У пациенток в основной группе дополнительно облучалась парааортальная область, до уровня Th12–L2, с максимальной защитой органов риска (тонкий кишечник, почечные ножки, почки, печень, спинной мозг). Dср на парааортальные лимфоузлы составила 40–42 Гр.

ПХТ в таксано-платиновом режиме в основной группе получили 57 человек (80,3%), среднее количество циклов, полученное в основной группе, – 3,6. Симультанное еженедельное введение препаратов платины на фоне лучевой терапии в основной группе получили 16 человек (22,5%).

Рис. 4. Общая выживаемость у больных с выполненной ЛАЭ



В контрольной группе 7 человек (9,3%) получили ПХТ по схеме CAP (циклофосфан, доксорубин, цисплатин). Симультанное введение химиопрепаратов было осуществлено у двоих (2,6%) больных. Одна пациентка облучалась на фоне еженедельного введения циплатина 40 мг внутривенно капельно, другая – на фоне ежедневного перорального приема капецитабина 2000 мг/сут.

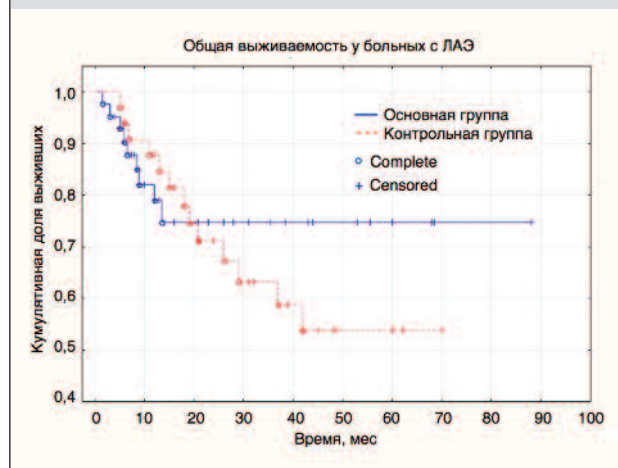
### Результаты исследования

Уровень и степень тяжести развившихся ранних осложнений оказался приемлем в обеих группах. В основной группе III степени тяжести осложнения по RTOG развились у 7 (9,8%): прямокишечные осложнения – у 1 (1,4%) пациентки, гематологические – у 6 (8,4%). В контрольной группе осложнения III степени развились у 5 (6,6%) больных: прямокишечные – у одной больной (1,3%), гематологические – у 4 (5,3%). У одной больной в этой группе зафиксировано развитие гематологических осложнений IV степени. Гематологические осложнения купировались неспецифической стимуляцией кроветворения и введением колониестимулирующих факторов роста. Наиболее часто требовалась коррекция лейкопении. Тяжелые некупируемые гематологические осложнения привели к прекращению лечения на СОД 20 Гр только у одной больной в основной группе. Возникающие урологические, прямокишечные, гастроинтестинальные осложнения корректировались симптоматической терапией и не приводили к длительным перерывам или к прекращению лечения. Поздних осложнений тяжелых степеней не отмечено. Таким образом, проведение конформной лучевой терапии с расширением полей облучения и/или дополнительной химиотерапией не привело к значимому ухудшению переносимости лечения и не повышало частоту ранних и поздних осложнений тяжелых степеней.

Медиана наблюдения составила 28 мес (4–90 мес). При анализе показателей общей и безрецидивной выживаемости отмечено статистически значимое улучшение результатов лечения в основной группе по сравнению с контрольной. Пятилетняя общая выживаемость составила 85 и 77% ( $p=0,03$ ) соответственно (рис. 2), безрецидивная – 75 против 53% ( $p=0,004$ ) (рис. 3). Для больных со II стадией показатели общей выживаемости составили соответственно 94 и 85% ( $p=0,15$ ), безрецидивной – 85 и 68% ( $p=0,07$ ). Для больных с III стадией аналогичные показатели составили 80 против 70% ( $p=0,04$ ) и 68 против 40% ( $p=0,006$ ) соответственно.

Нами проведен также тщательный анализ исходов заболевания в обеих группах. В основной группе ре-

Рис. 5. Безрецидивная выживаемость у больных с выполненной ЛАЭ



цидивы развились у 17 (23,9%) человек. Локальные рецидивы в культе или стенке влагалища развились у 4 (5,6%) больных, региональные в виде метастазов в подвздошные и/или в параортальные лимфоузлы – у 6 (8,5%), отдаленные метастазы развились у 7 (9,8%) больных. У 3 (4,2%) больных отмечалась генерализация опухолевого процесса в ранние – до 6 мес – сроки после адьювантного лечения. Случаи прогрессирования заболевания в основной группе отмечались преимущественно на первом году наблюдения, как в виде локо-регионарного – у 9 (12,6%) больных, так и отдаленного – у 5 (7%) человек метастазирования. Наиболее часто выявлялись метастазы в кости: у 3 (4,2%) больных; в легкие – у 2 (2,8%), надключичные лимфоузлы – у 2 (2,8%), печень – 1 (1,4%), брюшину – 1 (1,4%). При этом обращает на себя внимание тот факт, что все случаи прогрессирования отмечены у больных с III стадией по FIGO, одинаково для больных с IIIa и IIIc стадиями, только в подгруппах с применением ПХТ. В подгруппе лучевой терапии расширенного объема в основной группе случаев прогрессирования не отмечено. У больных со II стадией местных рецидивов не отмечено.

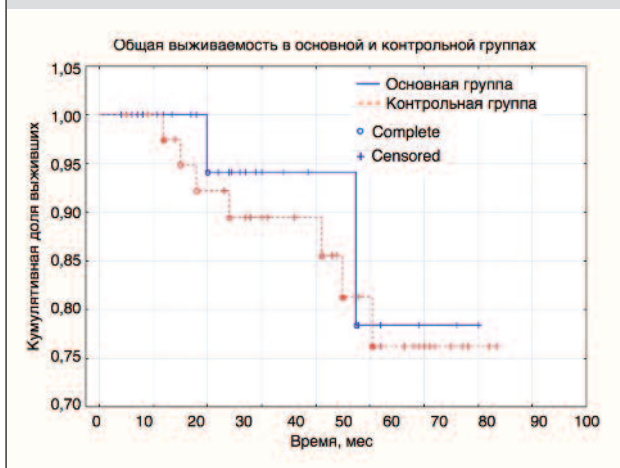
В контрольной группе прогрессирование заболевания зафиксировано у 35 (46,7%) больных. Из них у 8 (10,7%) больных реализовались метастазы во влагалище и мягкие ткани таза, у 10 (13,3%) – в региональные лимфоузлы, у 17 (22,7%) больных – отдаленные метастазы. У 5 (6,7%) больных развились и локо-регионарные, и отдаленные метастазы. Наиболее часто отмечалось метастазирование в параортальные лимфоузлы – у 9 (11,8%), отдаленно в легкие – у 9 (12%) человек, в кости – у 5 (6,7%), в печень – у 2 (2,7%), в отдаленные лимфоузлы – у 1 (1,3%), в головной мозг – у 1 (1,3%), в печень – у 1 (1,3%), в брюшину – у 1 (1,3%). Также наиболее часто прогрессирование выявляли у больных с III стадией РТМ по FIGO, причем у больных с IIIa стадией чаще реализовывались регионарные метастазы, а при IIIc стадии – отдаленное метастазирование.

Нами также проведен межгрупповой и внутригрупповой анализ результатов лечения в зависимости от выполнения или отсутствия лимфодиссекции. Среди больных с выполненной ЛАЭ результаты лечения оказались лучше в основной группе. Пятилетняя ОВ (рис. 4) составила в основной группе 90,4 против 71,4% в контрольной ( $p=0,05$ ), БВ (рис. 5) – 74,7 против 53,8% соответственно ( $p=0,06$ ).

У больных с неудаленными лимфоузлами результаты лечения также оказались лучше в основной группе по сравнению с контрольной (рис. 6, 7): БВ в



Рис. 6. Общая выживаемость у больных без ЛАЭ



основной группе составила 73,7 против 39% в контрольной ( $p=0,008$ ), однако при сравнении ОВ в группах достоверных различий не получено – 78,4 и 76,2% соответственно ( $p=0,09$ ).

Вышеизложенное позволяет нам также высказаться в пользу выполнения тазово-парааортальной лимфодиссекции у больных II–III стадиями РТМ, особенно значимого при проведении в послеоперационном периоде традиционной сочетанной лучевой терапии в монорежиме. Если в основной группе у пациенток, подвергнутых тазово-парааортальной лимфодиссекции, показатели ОВ были значимо выше таковых у пациенток без ЛАЭ (90,4 против 78,4%), но существенных различий в показателях БВ не зафиксировано, то в контрольной группе различия в БВ составили более 20% (53,4 против 39%).

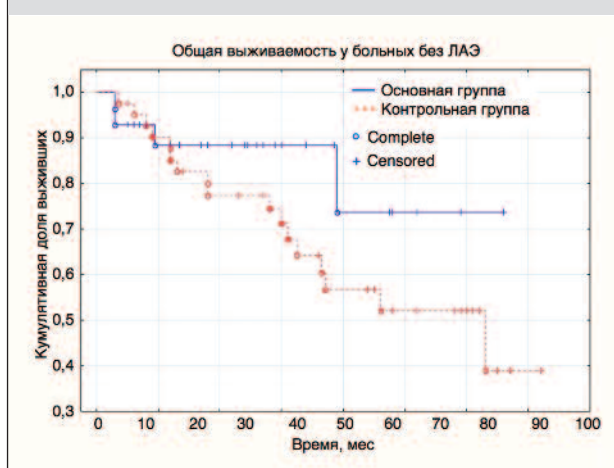
## Вывод

Таким образом, комплексная адъювантная терапия больных РТМ II–III стадии FIGO, включающая проведение конформной лучевой терапии с профилактическим облучением парааортальной области и полихимиотерапии в таксано-платиновом режиме, улучшает общие результаты лечения, не приводя к увеличению числа и тяжести осложнений. При этом отмечено снижение в 2 раза (с 10,7 до 5,6%) частоты локальных рецидивов, в 1,5 раза – частоты регионарного и в 2 раза – отдаленного метастазирования. Особенно значимо применение исследованного комплексного подхода для больных с III стадией заболевания и у больных с невыполненной ЛАЭ.

## Литература

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А.Герцена» Минздрава России, 2015. / Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrova G.V. Sostojanie onkologicheskoy pomoshhi naseleniju Rossii v 2014 godu. M.: FGBU «MNI OI im. P.A. Gercena» Minzdrava Rossii, 2015. [in Russian]
- Моисеенко В.М. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO). М.: Общество онкологов-химиотерапевтов, 2013; 384. / Moiseenko V.M. Prakticheskie rekomendacii po lekarstvennomu lecheniju zlokachestvennyh opuholej (RUSSCO). M.: Obshhestvo onkologov-himioterapevtov, 2013; 384. [in Russian]
- Нечушкина В.М., Морхов К.Ю., Кузнецов В.В., Мосина М.В. Факторы риска лимфогенных метастазов при раке тела матки. Онкогинекология. 2015; 3: 17–24. / Nechushkina V.M., Morhov K.Ju., Kuznecov V.V., Mosina M.V. Faktory riska limfogennyh metastazov pri rake tela matki. Onkoginekologija. 2015; 3: 17–24. [in Russian]
- Мустафина Е.А., Баринов В.В., Шабанов М.А. и др. Пятилетняя выживаемость больных раком тела матки II стадии в зависи-

Рис. 7. Безрецидивная выживаемость у больных без ЛАЭ



мости от морфологических признаков опухоли. Опухоли женской репродуктивной системы. 2008; 3: 75 80. / Mustafina E. A., Barinov V.V., Shabanov M.A. i dr. Pjatiletnijaja vyzhivaemost' bol'nyh rakom tela matki II stadii v zavisimosti ot morfologicheskikh priznakov opuholi. Opuholi zhenskoj reproduktivnoj sistemy. 2008; 3: 75 80. [in Russian]

- Havrilesky L.J., Cragun J.M., Calingaert B. et al.: Resection of lymph node metastases influences survival in stage IIIC endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2005; 99: 3: 689 695.
- Mariani A., Dowdy S.C., Cliby W.A. et al.: Efficacy of systematic lymphadenectomy and adjuvant radiotherapy in node-positive endometrial cancer patients. *Gynecol. Oncol.* 2006; 101: 2: 200 208.
- Ассоциация онкологов России. Клинические рекомендации по диагностике и лечению рака эндометрия. М.: 2013; 16. Ассоциация онкологов России. Клинические рекомендации по диагностике и лечению рака эндометрия. М.: 2013; 16. [in Russian]
- Нечушкина В.М., Морхов К.Ю., Кузнецов В.В., Егорова А.В. Адъювантная дистанционная лучевая терапия при раке тела матки II стадий. *Онкогинекология.* 2014; 4: 37 44. / Nechushkina V. M., Morhov K.Ju., Kuznecov V.V., Egorova A.V. Adjuvantnaja distancionnaja luchevojaja terapija pri rake tela matki II stadij. Onkoginekologija. 2014; 4: 37 44. [in Russian]
- Kong A., Johnson N., Kitchener H.C. et al. Adjuvant Radiotherapy for Stage I Endometrial Cancer: An Updated Cochrane Systematic Review and Meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2012; 104: 1625 1634.
- Бойко А.В., Новикова Е.Г., Дунаева Е.А., Демидова Л.В., Телеус Т.А. Адъювантная лучевая терапия у больных раком тела матки I стадии: современное состояние вопроса. *Российский онкологический журнал.* 2009; 3: 41 45. / Bojko A.V., Novikova E.G., Dunaeva E.A., Demidova L.V., Teleus T.A. Adjuvantnaja luchevojaja terapija u bol'nyh rakom tela matki I stadii: sovremennoe sostojanie voprosa. Rossijskij onkologicheskij zhurnal. 2009; 3: 41 45. [in Russian]
- Turkevich V.G. Клиническая оценка эффективности лучевой терапии рака тела матки. *Вопросы онкологии.* 2014; 60: 3: 371 374. / Turkevich V.G. Klinicheskaja ocenka jeffektivnosti luchevoj terapiji raka tela matki. Voprosy onkologii. 2014; 60: 3: 371 374. [in Russian]
- De Boer S.M., Nout R. A., Putter H. Long-term bowel and bladder symptoms after pelvic radiotherapy or vaginal brachytherapy in the randomized portec-2 trial. *Congress report. Third ESTRO Forum.* 16 17.
- Martinez A.A., Weiner S., Podratz K. et al. Improved outcome at 10 years for serous-papillary/clear cell or high-risk endometrial cancer patients treated by adjuvant high-dose whole abdomino-pelvic irradiation. *Gynecol. Oncol.* 90: 3: 537–546.
- Mundt A.J., Murphy K.T., Rotmensch J. et al. Surgery and postoperative radiation therapy in FIGO stage IIIC endometrial carcinoma. *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.* 2001; 50: 5: 1154–1160.
- Fleming G.F., Brunetto V.L., Cella D. et al. Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in ad-

- vanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2004; 22: 11: 2159-2166.
16. Nomura H., Aoki D., Takahashi F. et al. Randomized phase II study comparing docetaxel plus cisplatin, docetaxel plus carboplatin, and paclitaxel plus carboplatin in patients with advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Japanese Gynecologic Oncology Group study (JGOG2041). *Ann Oncol.* 2011; 22: 3: 636-642.
  17. Greven K., Winter K., Underhill K. et al. Radiation Therapy Oncology Group. Preliminary analysis of RTOG 9708: Adjuvant postoperative radiotherapy combined with cisplatin/paclitaxel chemotherapy.
  18. Maggi R., Lissoni A., Spina F. et al. Adjuvant chemotherapy vs radiotherapy in high-risk endometrial carcinoma: Results of a randomized trial. *Br J Cancer.* 2006; 95: 266-271.
  19. Randall M.E., Filiaci V.L., Muss H. et al. Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 36-44.
  20. Susumu N., Saga S., Udagawa Y. et al. 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. *Gynecol. Oncol.* 2008; 108: 226-233.
  21. Кедрова А.Г., Кузнецов В.В., Нечушкина В.М. и соавт. Какие больные раком тела матки должны получать системную адъювантную химиотерапию после хирургического лечения? *Сибирский онкол. журнал, приложение.* 2007; 1: 32-34. / Kedrova A.G., Kuznetsov V.V., Nechushkina V.M. i soavt. Kakie bol'nye rakom tela matki dolzhny poluchat' sistemnuju ad'juvantnuju himioterapiju posle hirurgicheskogo lechenija? *Sibirskij onkol. zhurnal, pri-lozhenie.* 2007; 1: 32-34.
  22. Park H.J., Nama E.J., Kim S. et al. The benefit of adjuvant chemotherapy combined with postoperative radiotherapy for endometrial cancer: a meta-analysis. *Europ J of Obst and Gynec and Reproduc Biol.* 2013; 170: 39-44.
  23. Milgrom S.A., Kollmeier M.A., Abu-Rustum N.R. et al. Postoperative external beam radiation therapy and concurrent cisplatin followed by carboplatin/paclitaxel for stage III (FIGO 2009) endometrial cancer. *Gynecol. Oncol.* 2013; 130: 436-440.
  24. Secord A.A., Geller M.A., Broadwater G. et al. A multicenter evaluation of adjuvant therapy in women with optimally resected stage IIIC endometrial cancer. *Gynecol. Oncol.* 2013; 128: 65-70.
  25. Lupe K., Kwon J., D'Souza D. et al. Adjuvant paclitaxel and carboplatin chemotherapy with involved field radiation in advanced endometrial cancer: a sequential approach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007; 67: 1: 110-116.
  26. Leiden University Medical Center. Randomized Trial of Radiation Therapy With or Without Chemotherapy for Endometrial Cancer (PORTEC-3). [электронный ресурс]. 11.12.2006. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00411138?term=PORTEC+3&rank=1> (дата обращения 23.07.2015).
  27. Gynecologic Oncology Group. Carboplatin and Paclitaxel With or Without Cisplatin and Radiation Therapy in Treating Patients With Stage I, Stage II, Stage III, or Stage IVA Endometrial Cancer. [электронный ресурс]. 17.07.2009. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00942357>. (дата обращения 23.07.2015).
  28. Gynecologic Oncology Group. Pelvic Radiation Therapy or Vaginal Implant Radiation Therapy, Paclitaxel, and Carboplatin in Treating Patients With High-Risk Stage I or Stage II Endometrial Cancer. [электронный ресурс]. 11.12.2008. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00807768>. (дата обращения 23.07.2015).

**Сведения об авторах:**

**Крейнина Ю.М.** – д.м.н., профессор РАЕН, ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии», Москва,

**Иксанова А.Р.** – ГБУЗ «Орский онкологический диспансер», Орск