

А.Б. Винницкая  
Г.Б. Бернштейн  
И.А. Реут

ЛІСОД (Лікарня сучасної онкологічної допомоги), Київ, Україна

## НОВЫЕ АСПЕКТЫ АДЬЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЭНДОМЕТРИАЛЬНОЙ КАРЦИНОМЕ

### Ключевые слова:

эндометриальная карцинома, адьювантная лучевая терапия, адьювантная брахитерапия, адьювантная химиотерапия, лимфаденэктомия, рандомизированное исследование.

**Резюме.** Оценка роли и места адьювантной лучевой терапии (АЛТ) при лечении пациенток с эндометриальной карциномой (ЭК) является противоречивой. Остаются существенные различия между медицинскими центрами в показаниях к применению наружного облучения и/или брахитерапии у женщин, прошедших операцию по поводу рака тела матки. Дискуссионным остается вопрос о хирургическом стадировании с применением тазовой и пара-аортальной лимфаденэктомии. Не определено окончательно значение химиотерапии как в сочетании с АЛТ, так и в виде самостоятельного лечения. Настоящий обзор рассматривает место АЛТ в комплексном лечении при ЭК на основании последних рандомизированных исследований в этой области.

### ВВЕДЕНИЕ

Эндометриальная карцинома (ЭК) — наиболее распространенное в развитых странах злокачественное новообразование женских половых органов [1]. В конце XIX — начале XX ст. в структуре заболеваемости женского населения в Украине рак тела матки (РТМ) занимает четвертое место [2], что не отличается от приводимой статистики по США [3]. Однако, по данным Украинского канцер-регистра, в 2008 г. стандартизованный показатель заболеваемости (мировой стандарт) женского населения составил 16,6 (грубый показатель — 27,8), что превышает соответствующие мировые показатели. В 2008 г. в Украине было выявлено 6929 новых случаев РТМ, 1990 женщин умерло от этого заболевания, 12,8% из них прожили менее года с момента установления диагноза [4].

Большинство женщин, страдающих РТМ, находятся в постменопаузальном периоде. Пациенток предменопаузального возраста — около 25%, моложе 40 лет — только 3% из впервые выявленных больных [5]. Эпителиальные опухоли составляют абсолютное большинство (97%) злокачественных опухолей тела матки, оставшиеся 3% представлены саркомами [6]. Среди эпителиальных опухолей наиболее распространена (около 90%) аденокарцинома, или аденокарцинома с плоскоклеточной метоплазией (дифференциацией), примерно 10% РТМ классифицируются как прозрачно-клеточная и серозно-папиллярная карциномы, отличающиеся более агрессивным течением [6]. Клиническое стадирование болезни представлено в табл. 1.

Большинство больных выявляют на ранних стадиях РТМ: более 80% в I и 13% во II стадии, 5-летняя выживаемость больных I стадии приближается к 90% [7]. Именно поэтому наибольший интерес и основные разногласия связаны с тактикой лечения при РТМ начальной стадии.

Еще в начале 90-х годов XX ст. адьювантная лучевая терапия (АЛТ) была общепринятым и широко

распространенным методом лечения при ЭК. Больные с инвазией < 50% миометрия (FIGO IB) и гистологической степенью (ст.) дифференциации 1 или 2 получали внутривагинальную брахитерапию (БТ), при инвазии > 50% миометрия (FIGO IC) или ст. дифференциации 3 проводили наружную лучевую терапию (ЛТ) на таз. Неясным оставался только вопрос, добавлять ли БТ после облучения таза [8].

Таблица 1

Стадии эндометриальной карциномы (FIGO Staging)

Стадия	Распространенность опухолевого процесса
0	Преинвазивная карцинома ( <i>in situ</i> )
I	Опухоль, ограниченная телом матки
IA	Вовлечен только эндометрий
IB	Проникновение на глубину < 50% миометрия
IC	Проникновение на глубину > 50% миометрия
II	Распространение на шейку матки, но не за пределы органа
IIA	Вовлечение цервикальных желез
IIIB	Вовлечение стромы шейки матки
III	Местное или регионарное распространение
IIIA	Вовлечение серозной оболочки тела матки и/или придатков (прямое распространение или метастазирование) и/или опухолевые клетки в асцитической жидкости или в смывах из брюшной полости
IIIB	Вовлечение влагалища (прямое распространение или метастазирование)
IIIC	Метастазы в тазовых и/или пара-аортальных лимфатических узлах
IV	Метастатический РТМ, поражение соседних органов
IVA	Вовлечение слизистой оболочки мочевого пузыря или кишечника
IVB	Отдаленное метастазирование, включая внутрибрюшные (иные, кроме пара-аортальных, — см. IIIC) и паховые лимфоузлы (не включая метастазы во влагалище, придатки и серозную оболочку — см. IIIA или IIIB)

Однако два события серьезно повлияли на установившуюся практику. Первое: повсеместный рост использования лимфаденэктомии (ЛАЭ) для хирургического стадирования и, как следствие, резонный вопрос о правомерности АЛТ у больных с непораженными (отрицательными) лимфоузлами (ЛУ) [9–11]. Второе: 2 проспективных рандомизированных исследования (GOG-0099 и PORTEC) показали отсутствие влияния АЛТ таза на общую выживаемость больных [12, 13]. Это привело к другой крайней точке зрения: все виды АЛТ при лечении пациенток с РТМ должны быть исключены.

Цель данного обзора состоит в том, чтобы представить сегодняшнее состояние вопроса об адьювантной терапии при ЭК: показать, что адьювантная терапия значительно улучшает результаты лечения, особенно в ранней стадии РТМ; определить место ЛАЭ в хирургическом стадировании ЭК; оценить, может ли БТ служить альтернативой конвенциональной ЛТ таза, и как снизить ее серьезные побочные явления; наконец, показать важную роль ХТ, ранее практически не применявшейся, так как считали, что РТМ устойчив к этому виду противоопухолевого лечения.

**Группы риска при ранних стадиях ЭК и АЛТ.** Разделение ЭК ранних стадий на три группы риска (низкий, средний и высокий) в зависимости от возможности возврата болезни после радикальной операции и стадирования основано на глубине проникновения опухоли в стенку матки и на степени дифференциации опухоли [14] (табл. 2).

Таблица 2

## Степени риска I стадии эндометриальной карциномы

Стадия	Степень дифференциации		
	I	II	III
IA (вовлечен только эндометрий)	НИЗКИЙ		СРЕДНИЙ
IB (< 50% миометрия)			
IC (> 50% миометрия)	СРЕДНИЙ		ВЫСОКИЙ

Рандомизированное исследование GOG-0099 сравнило результаты лечения 2 групп больных средней степени риска: стадия I–II (скрытая, выявленная после хирургического стадирования) после радикальной операции с тазовой ЛАЭ и непораженными ЛУ. Одна группа больных получила АЛТ, вторая находилась только под наблюдением [12]. Голландское рандомизированное исследование (PORTEC) сравнило те же методы лечения у пациенток средней степени риска: стадии I–II, без выполнения ЛАЭ [13]. В обоих исследованиях АЛТ снизила частоту рецидивов в области таза, но статистически достоверно не повлияла на общую продолжительность жизни больных. Гипотеза, которая возникла при анализе результатов GOG-0099, гласила, что следует выделить дополнительную группу риска, так называемую средне-высокую (higher intermediate risk group), в которой и возникли 2/3 всех случаев возврата болезни и связанных с ЭК смертей. Неблагоприятными факторами являются: 2–3 ст. дифференциации опухоли, лимфо-васкулярная инвазия, вовлечение наружной 1/3 миометрия. Предложено относить больных к средне-высокой группе риска в случаях: возраст  $\geq 70$  лет с 1 из названных факторов; возраст  $\geq 50$  лет с любыми 2 из них; до 50 лет при наличии всех 3 факторов риска. Кумулятивный риск возврата болезни без адьювантного лечения в этой группе составил 27% в течение 48 мес наблюдения. Именно этой группе больных рекомендовано проведение АЛТ. Результаты исследования PORTEC также показали, что пожилые пациентки и больные с 3 ст. дифференциации опухоли имеют высокий риск возврата болезни. Основной проблемой этих 2 исследований является то, что большинство больных, включенных в них, имели слишком низ-

кий риск возврата заболевания, чтобы продемонстрировать увеличение выживаемости при АЛТ. Так, например в GOG-0099 только 1/3 больных соответствовала критериям средне-высокой группы риска. К тому же количество случаев смерти от других причин, не связанных с ЭК, в обеих группах было настолько высоко, что это также повлияло на окончательные результаты, то есть не позволило выявить разницу в выживаемости больных, получивших и не получивших АЛТ.

Последнее значительное рандомизированное исследование роли АЛТ при ЭК высокого риска (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5), проведенное совместно английскими и канадскими исследователями, впервые доложено на ASCO-2007 и полностью опубликовано в 2009 г. 905 женщин с ЭК среднего и высокого риска после гистерэктомии и двустороннего удаления придатков (у 29% из них выполнена ЛАЭ) были разделены на 2 группы: основную, получившую АЛТ на таз (452 пациентки) и группу наблюдения, без АЛТ (453 пациентки). Около половины больных (52 и 51% соответственно) в обеих группах получили вагинальную БТ. Первая конечная точка исследований — общая выживаемость, вторая точка — безрецидивная выживаемость.

В течение наблюдения 58 мес 135 женщин умерли (68 в группе наблюдения, 67 после АЛТ). Не было выявлено различия между двумя группами в показателях общей выживаемости (5-летняя выживаемость 84% для обеих групп). Показатели выживаемости признаков прогрессирования болезни также были идентичными. Проведенный метаанализ также подтвердил отсутствие влияния АЛТ. При анализе результатов подгруппы больных, получивших БТ (хотя это и не было целью исследования), выявлено снижение частоты вагинальных рецидивов на 6,1%, что, однако, не повлияло на общую выживаемость. Интерпретируя полученные результаты, исследователи пришли к выводу, что АЛТ не может быть рекомендована как составляющая рутинного лечения при ранних стадиях ЭК средней или высокой степеней риска, так как не повышает общую выживаемость этой категории больных. Влияние АЛТ на предотвращение локального рецидива мало и не лишено побочных явлений. Общая токсичность АЛТ, включая документированные послеоперационные осложнения, составила 60% (против 26% в группе больных, находившихся только под наблюдением) [45].

Серозно-папиллярная и прозрачно-клеточная гистологические формы ЭК, как уже говорилось выше, имеют агрессивное течение и высокий уровень возврата болезни после оперативного лечения. W. Huh приводит данные о 60 больных серозно-папиллярной карциномой I стадии, прошедших полное хирургическое стадирование. 5-летняя выживаемость без признаков возврата болезни 40 из них, не получивших адьювантной терапии, составила 66% [15]. 5-летняя выживаемость без признаков прогрессирования у больных с I–II стадиями

в исследовании GOG-0094, леченных облучением всей брюшной полости (WART — whole abdominal radiation therapy), составила для больных серозно-папиллярной и прозрачно-клеточной карциномой — 38 и 54% соответственно [16]. Приводя данные FIGO, Greasman указывает, что 5-летняя выживаемость больных с серозно-папиллярной (66%) и прозрачно-клеточной (77%) опухолями была сопоставима с низкодифференцированной (3 ст.) эндометриальной аденокарциномой (68%) [17]. Авторы приходят к выводу, что, учитывая сопоставимые результаты лечения, возможно объединение в одну группу больных с серозно-папиллярной, прозрачно-клеточной опухолями и эндометриальной карциномой высокой степени риска.

**Хирургическое стадирование.** Хирургия является ведущим методом лечения при локализованных и местно-распространенных формах ЭК. Только после адекватного хирургического стадирования и подробного гистологического заключения имеет смысл обсуждать вопрос об адьювантной терапии. Наверное, самый спорный вопрос в хирургическом лечении больных ЭК — вопрос об объеме вмешательства на ЛУ. Несмотря на многолетние дебаты, мнения по этому поводу значительно расходятся до сих пор. Мы не ставим своей целью положить конец спорам и примирить расходящиеся мнения. Приведем лишь различные точки зрения и наше отношение к проблеме в целом.

На сегодняшний день тазовая и пара-аортальная ЛАЭ рекомендована (как необходимое условие полного хирургического стадирования) FIGO, ACOG, Американской всеобщей национальной онкологической сетью (NCCN), Австралийской ассоциацией онкологов-гинекологов (ASGO) [18–20]. При этом подчеркивается, что следование этим рекомендациям определяет «современный и правильный подход к лечению больных ЭК». Проблема состоит в том, что это утверждение не имеет под собой достаточного обоснования и не подтверждено данными доказательной медицины. А некоторые результаты последних рандомизированных исследований, о которых будет говориться ниже, даже противостоят ему. Следует также заметить, что эти рекомендации сформулированы ранее, чем были получены обещающие результаты применения химиотерапии (ХТ) и комбинации ХТ и ЛТ в адьювантном лечении больных ЭК.

В 50–60-е гг. XX ст. интерес к состоянию ЛУ при ЭК был незначительным и вопрос практически не обсуждался [21]. Публикация в 1970 г. результатов Оксфордского (Англия) ретроспективного исследования, обобщающего опыт гистерэктомии Вертгейма (Wertheim operation) [22], оказала эффект разорвавшейся бомбы и послужила катализатором дальнейших разработок. GOG провела 2 исследования: сначала предварительное («pilot study») в нескольких университетах [23], а затем специальное исследовательского протокола GOG-33 [24]. Все 3 исследова-

ния привели к схожим результатам. При I стадии ЭК общий риск поражения тазовых ЛУ составляет около 10%, однако варьирует в зависимости от степени гистологической дифференциации опухоли: 1 ст. — 2–5%, 2 ст. — 9–11%, 3 ст. — 18–26% [22–24]. Современная публикация из клиники Мейо (Рочестер) подтвердила приведенные цифры. Из 340 больных ЭК I стадии пораженные тазовые ЛУ были выявлены у 34 (10%) [25]. Заметим, что более чем в 1/2 случаев пораженные ЛУ были подозрительны на метастатическое поражение уже при ревизии брюшной полости и их пальпации (52,2% для тазовых ЛУ и 52,4% для пара-аортальных). Напротив, если ЛУ не были подозрительными клинически, вероятность их поражения была всего около 5% (5,2% для тазовых и 5,4% для пара-аортальных) [25]. Наиболее полные данные о поражении пара-аортальных ЛУ и их связи с другими факторами риска приводятся в анализе исследования GOG-33 [24]: почти половина пораженных ЛУ (46%) были подозрительны клинически; из 48 больных с метастатическим поражением пара-аортальных ЛУ 47 имели одну или несколько следующих «находок» — макроскопически метастатические тазовые ЛУ, массивное метастатическое поражение придатков или глубокую инвазию миометрия. Все перечисленные признаки диагностировали во время оперативного вмешательства. Если они отсутствовали, то вероятность обнаружения поражения пара-аортальных ЛУ составляла 1 на 848 случаев (в исследовании включено 895 больных, минус 47, у которых имелись клинические факторы риска поражения пара-аортальных ЛУ). Иными словами, вероятность скрытого поражения пара-аортальных ЛУ при отсутствии перечисленных факторов риска составляет 0,12% (!). В предварительном исследовании («pilot study») GOG после тазовой ЛАЭ и выявленном метастатическом поражении тазовых ЛУ поражение пара-аортальных ЛУ подтверждено в 67% случаев. И наоборот, в случае отрицательных тазовых ЛУ метастазы в пара-аортальных ЛУ составили 2% [23]. Японское исследование десятилетней давности дало аналогичные результаты: 64,3% поражения пара-аортальных ЛУ при метастазах в тазовых ЛУ и 1,3% — при их отсутствии. [26]. Из всего сказанного следует заключить, что рутинное выполнение пара-аортальной ЛАЭ при ЭК без учета других факторов риска и результатов тазовой ЛАЭ необоснованно и нецелесообразно.

Кроме того, в последнее рандомизированное исследование MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 [45] также были включены больные, не прошедшие даже биопсии тазовых ЛУ (sampling), что в конечном счете не повлияло на результаты лечения. На сегодня вопрос о качестве тазовой ЛАЭ или количестве удаленных ЛУ при тазовой ЛАЭ и, как следствие, разделение пациентов на «полностью стадированных» и прошедших «неполное стадирование», что определяет тактику лечения (как в рекомендациях NCCN, например), становится неактуальным.

**Место ХТ в лечении больных ЭК.** Учитывая биологические особенности течения ЭК, логично предположить, что эффективная адъювантная ХТ могла бы улучшить результаты лечения как за счет контроля микроскопической болезни в ЛУ, так и за счет профилактики отдаленного метастазирования.

Цитируемые обычно в доказательство неэффективности ХТ при ЭК данные устаревших исследований не выдерживают никакой критики. Например, результаты протокола GOG-0034, который исследовал применение доксорубина у больных после оперативного лечения (+/- ЛТ). Включение больных в группу, получавшую доксорубин, проводили по усмотрению исследователей, а не рандомизировано. Больные составляли неоднородную популяцию с клиническими стадиями от IC до IIIС и различными степенями риска. Не был проведен анализ результатов в зависимости от того, получали больной АЛТ или был в группе, где ЛТ не проводили. Кроме всего прочего, недостаточное количество больных не позволило выявить эффективность адъювантной ХТ [29].

Сегодня роль ХТ при ЭК пересмотрена и ей уделяется одно из значительных мест. GOG выявила высокую активность доксорубина, цисплатина и паклитаксела в 3 рандомизированных исследованиях (GOG-0107, -0163, -0177), показавших важность применения комбинированных ХТ-протоколов как 1-й линии лечения у больных с распространенной или возвратной ЭК [30–32]. В протоколе GOG-0177 добавление паклитаксела в схемы ХТ больных, получавшей доксорубин + цисплатин, статистически достоверно повысило уровень ответа (response rate) — 57 против 34%, увеличило продолжительность жизни до прогрессирования болезни (в среднем с 5,3 до 8,3 мес), а также общую продолжительность жизни (в среднем с 12,3 до 15,3 мес) [32]. Предполагая, что эффективность ХТ при распространенной ЭК может быть выше, чем ЛТ, проведено рандомизированное исследование GOG-0122, в котором сравнивали эффективность облучения всей брюшной полости (WART — whole abdominal radiation therapy) и ХТ (доксорубин+цисплатин) у пациентов III–IV стадии с минимальной остаточной болезнью после оперативного вмешательства. Результаты продемонстрировали увеличение продолжительности жизни до прогрессирования болезни и общей выживаемости больных, получивших ХТ. Снижение случаев возврата болезни было достигнуто, в основном, уменьшением рецидивирования в брюшной полости и отдаленного метастазирования. 190 (48%) больных, получивших лечение в соответствии с протоколом, имели IIIС стадию заболевания; после анализа подгрупп с разными стадиями, преимущество в общей выживаемости больных III стадией ЭК оставалось статистически достоверным. Следует особо отметить, что в исследование были включены также больные, не прошедшие полного хирургического стадирования с вероятной метастати-

ческими ЛУ [33]. Эти результаты привели к следующим шагам использования ХТ в лечении больных ЭК. В настоящее время GOG проводит рандомизированное исследование нескольких химиотерапевтических режимов у больных III–IV стадии с минимальной остаточной болезнью после оперативного вмешательства без применения АЛТ вообще. Планируется проведение исследования с применением адъювантной ХТ при ранних стадиях ЭК.

Недавно опубликованы результаты рандомизированного исследования JGOG (Japan Gynecology Oncology Group), сравнившего наружное облучение таза с ХТ (циклофосфамид-доксорубин-цисплатин) у женщин с инвазией > 50% миометрия и средней степенью риска. Из 385 больных, включенных в исследовательский протокол, 75% имели IC–IIВ стадии. В ходе исследования в целом по группам не было выявлено статистически значимой разницы в результатах лечения. Для стадии IC 5-летняя выживаемость составила 89% в обеих группах. У больных с клиническими стадиями II–IIА 5-летняя выживаемость — 97% в группе, получившей ХТ, и 80% в группе АЛТ (разница статистически достоверна,  $p = 0,019$ ). Авторы приходят к выводу, что комбинированная адъювантная ХТ, включающая цисплатин, является потенциальной альтернативой АЛТ у больных ЭК средней степени риска [34]. Опубликованы результаты рандомизированного исследования 345 пациенток высокой степени риска (III стадия ЭК и IC–IIА–В стадии 3 ст. дифференциации, с инвазией > 50% миометрия). Одна группа больных получила ХТ (циклофосфамид-доксорубин-цисплатин), вторая — АЛТ на таз (+/- расширенные поля облучения, включая пара-аортальные ЛУ). 5-летняя выживаемость составила 69 и 66% для групп, получивших АЛТ и ХТ; случаи местного возврата опухоли составили 7 и 11%, отдаленное метастазирование — 21 и 16% соответственно [35]. Эти данные подтверждают, что ХТ предотвращает появление отдаленных метастазов эффективнее, чем ЛТ, в то время как последняя улучшает местный контроль заболевания. Комбинация двух методов, видимо, может дать оптимальные результаты.

Подтверждением этому служит многоцентровое рандомизированное исследование NSGO-EC-9501/EORTC-55991, результаты которого были доложены на ASCO-2007 [36]. С 1996 по 2007 г. 382 пациентки со стадиями I, II, IIIА (только положительные данные цитологического исследования смывов брюшной полости) и IIIВ (с поражением только тазовых ЛУ) были включены в исследование. 61% опухолей представлен эндометриодной и 39% серозно-папиллярной, прозрачно-клеточной и анапластической карциномами. 1-я группа (196 больных) получила АЛТ на таз (СОД 44 Гр), у 39% из них была применена также вагинальная БТ. Во 2-й группе (186 больных) было проведено комбинированное лечение: ХТ (доксорубин+цисплатин, позднее паклитаксел+доксорубин+цисплатин) с последующей

АЛТ на таз (в той же дозе, что и в 1-й группе) либо АЛТ с последующей ХТ (аналогичные описанным режимы). У 44% пациенток этой группы АЛТ на таз сочеталась с БТ. Сравнивали безрецидивную выживаемость пациенток обеих групп. Проанализированные в 2008 г. результаты исследования (средний срок наблюдения 4,3 года) выявили статистически достоверное ( $p = 0,03$ ) увеличение выживаемости без прогрессирования болезни (progression-free survival) в группе, получившей комбинированное лечение (ЛТ+ХТ или ХТ+ЛТ). Абсолютная разница по этому показателю между группами составила 7% в пользу группы комбинированного лечения (79 против 72%). Общая 5-летняя специфическая выживаемость (cancer-specific overall survival) в группе комбинированного лечения была на 10% выше, чем при применении только АЛТ (88 против 78%). Достоверной разницы в общей выживаемости больных между двумя группами не отмечено (не исключено, что срок наблюдения пока еще мал для того, чтобы выявить различия).

Проблематичным остается вопрос об оптимальной комбинации химиопрепаратов для адъювантного лечения как самостоятельного, так и в комбинации с АЛТ. Главным фактором в выборе препарата является его токсичность и уже во вторую очередь эффективность. Например, комбинация паклитаксел + доксорубин + цисплатин, использованная в исследовании GOG-0177 [32] для лечения распространенных форм ЭК, привела к нейропатии 2–3 степени в 39% случаев и неприемлема для адъювантного лечения больных на ранних стадиях болезни. Данные последних исследований демонстрируют, что комбинация паклитаксел + карбоплатин является обещающим режимом в лечении больных ЭК. Показано, что этот режим может применяться как самостоятельно, так и в комбинации с АЛТ. Ответ на лечение был отмечен у 78% небольшой популяции больных ЭК, в том числе у 60% из 15 больных с серозно-папиллярной карциномой [37]. Продемонстрирована активность паклитаксела в сочетании с карбоплатином у больных с III–IV стадией ЭК: продолжительность жизни без прогрессирования заболевания составила 13 мес, средняя продолжительность жизни — 47 мес [38]. Другие исследователи показали активность этого режима при серозно-папиллярной карциноме [39]. Учитывая эффективность при различных вариантах ЭК, возможность сочетания с АЛТ, благоприятный и хорошо известный профиль токсичности, комбинация паклитаксел + карбоплатин является в настоящее время наиболее рекомендуемой в лечении больных ЭК.

**Стандартная ЛТ или БТ?** Применять АЛТ следует, учитывая риск рецидивирования ЭК, наиболее частую локализацию рецидивов и особенности регионарного метастазирования той или иной формы злокачественных опухолей тела матки. Известно, что без АЛТ наиболее частые рецидивы заболевания у больных ЭК I стадии, прошедших полное хирургическое

стадирование, возникают в области культи влагалища и зонах отдаленного метастазирования [27, 28]. В частности, из 202 больных (исследование GOG-0099, срок наблюдения 4 года), в контрольной группе (без АЛТ) изолированные вагинально-тазовые рецидивы возникли у 7% (среди больных этой группы, имевших средне-высокий риск, — у 13%). Частота рецидивов в группе АЛТ составила соответственно 2 и 5%. Большинство рецидивов были вагинальными. Отдаленное метастазирование в контрольной группе наблюдали в 8% случаев (19% случаев со средне-высоким риском). В группе больных, получивших АЛТ, эти показатели составляли 5 и 10% соответственно. АЛТ таза, применявшаяся в протоколах GOG-0099 и PORTEC, снизила частоту тазово-влагалищных рецидивов ЭК. Следует отметить, что даже у больных, находившихся в группе высокого риска, преобладали рецидивы в области культи влагалища. В ретроспективном исследовании 220 больных ЭК IC стадии после полного хирургического стадирования рецидивы отмечены у 14 (11%) пациенток из 121 (55%), не получавших АЛТ. 6 рецидивов были вагинальными, 1 — в области таза, 7 — вне таза [40]. Оба исследования (PORTEC и GOG-0099) подтверждают, что основная роль АЛТ таза состоит в снижении частоты рецидивов в области культи влагалища. Кроме того, результаты свидетельствуют, что тот же эффект может быть достигнут влагалищной БТ со значительно меньшими побочными явлениями и осложнениями. Токсические побочные явления наружного тазового облучения, как показано в этих исследованиях, включают 3% острых реакций 3–4 степени тяжести со стороны желудочно-кишечного тракта (GOG-0099), 25% поздних осложнений различной степени (PORTEC) и 3–6% хронических генито-уринарных и гастроинтестинальных нарушений более чем 2 степени тяжести (PORTEC). Эти показатели значительно превышают частоту побочных явлений, описанных в протоколах с применением БТ [41].

Несколько исследований продемонстрировали преимущества БТ в снижении частоты вагинальных рецидивов. Так, анализ 1800 случаев ЭК со средне-низким риском рецидива показал, что БТ в 99,3% обеспечивает отсутствие рецидивов в области культи влагалища [42]. Больные с более высокой степенью риска также получали лечение с применением только БТ (без наружного облучения таза), и результаты превзошли все ожидания. У 124 больных IC и II стадий ЭК, леченных только БТ, местный контроль рецидивирования составил 100% (!); 3 рецидива отмечены вне таза [43].

И наконец, результаты последнего исследования PORTEC-2, которых все так ждали, доложенные на ASCO-2008, и пока не опубликованные [44]. Проведено рандомизированное исследование 427 пациенток с ЭК средне-высокого риска (возраст > 60 лет + стадии IB(G3)–IC(G1–2) или стадия IIА). Сравнивали эффективность БТ (213 пациенток) и наружного облучения таза (АЛТ таза, 214 пациенток).

Исследование не выявило различий между двумя группами больных как по показателю общей, так и безрецидивной выживаемости. Незначительным (но статистически достоверным) было различие в частоте развития тазовых рецидивов — 0,6% в группе наружного облучения и 3,5% в группе БТ. Побочные явления были значительно ниже по всем параметрам у больных, получивших БТ (различие статистически достоверно), качество жизни (QL-Quality of Life) было значительно выше также в этой группе. Исследователи приходят к выводам, что БТ так же эффективна, как и наружное облучение у больных ЭК средне-высокого риска, и что БТ должна быть методом выбора для этой группы больных.

В заключение следует отметить, что побочные эффекты и осложнения лечения остаются лимитирующими факторами в агрессивном подходе к лечению при ЭК. Контингент больных, как правило, пожилого возраста с выраженной сопутствующей патологией, поэтому следует особенно осторожно подходить к выбору лечения с учетом его возможной токсичности. Не следует забывать, что значительное количество больных ЭК ранних стадий (даже с повышенным риском возврата болезни) могут быть вылечены только хирургическим методом. Баланс между эффективностью выбранного плана лечения и его токсичностью особенно важен. С учетом изложенного в клинике ЛИСОД разработан и используется алгоритм адьювантного лечения больных ЭК в зависимости от стадии заболевания и степени риска (табл. 3).

Таблица 3

«ЛИСОД-АЛГОРИТМ» адьювантного лечения больных ЭК	
Стадия	Послеоперационная терапия
IA, IB, IC Степень дифференциации I и II	АЛТ не показана ХТ при инвазии $\geq$ 2/3 миометрия
IA, IB, IC Степень дифференциации III или лимфо-васкулярная инвазия	Вагинальная БТ ХТ при инвазии $\geq$ 2/3 миометрия
IIA, IIB	Вагинальная БТ ХТ при инвазии $\geq$ 2/3 миометрия
IIIA, IIIB,	Вагинальная БТ* ХТ при инвазии $\geq$ 2/3 миометрия
IIIC	Вагинальная БТ, тазовая АЛТ (модифицированная по интенсивности)*, ХТ

\* Облучение паховых областей при вовлечении нижней 1/3 влагалища.

**Заявление авторов.** Авторы заявляют, что в связи с написанием этой работы они не имеют каких-либо личных или финансовых интересов и не представляют интересы фармацевтических или других организаций.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Pisani P, Bray F, Parkin DM. Estimates of the world-wide prevalence of cancer for 25 sites in the adult population. *Int J Cancer* 2002; **97** (1): 72–81.
2. Шалимов СА, Федоренко ЗП, Гулак ЛЮ. Структура заболеваемости населения Украины злокачественными новообразованиями. *Онкология* 2001; **3** (2–3): 91–5.
3. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, et al. Cancer statistics, 2000. *CA Cancer J Clin* 2000; **50**: 7–33.
4. Рак в Україні, 2008-2009: захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюл Нац канцер-реєстру України 2010; (11): 54.

5. Gallup DG, Stock RJ. Adenocarcinoma of the endometrium in women 40 years of age or younger. *Obst Gynecol* 1984; **64** (3): 417–20.
6. Rose PG. Endometrial carcinoma. *N Engl J Med* 1996; **335** (9): 640–9.
7. ACOG Practice Bulletin No.65: Management of Endometrial Cancer. *Obst Gynecol* 2005; **106** (2): 413–25.
8. Randall ME, Wilder J, Greven K, et al. Role of intracavitary cuff boost after adjuvant external irradiation in early endometrial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; **19**: 49–54.
9. Orr JW Jr, Holimon JL, Orr PF. Stage I corpus cancer: is teletherapy necessary? *Am J Obst Gynecol* 1997; **176**: 777–88.
10. Mohan DS, Samuels MA, Selim MA, et al. Long-term outcomes of therapeutic pelvic lymphadenectomy for stage I endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 1998; **70**: 165–71.
11. Straughn JM Jr, Huh WK, Kelly FJ, et al. Conservative management of stage I endometrial carcinoma after surgical staging. *Gynecol Oncol* 2002; **84**: 194–200.
12. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004; **92**: 744–51.
13. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-I endometrial carcinoma: Multicentre randomised trial. *PORTEC Study Group. Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma. Lancet* 2000; **355**: 1404–11.
14. Benedet JL, Bender H, Jones IIIH, et al. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynecol Obst* 2000; **70**: 209–62.
15. Huh W, Powell M, Leath C, et al. Uterine papillary serous carcinoma: comparisons of outcomes in surgical stage I patients with and without adjuvant therapy. *Gynecol Oncol* 2003; **91**: 470–5.
16. Sutton G, Axelrod J, Bundy B, et al. Adjuvant whole abdominal irradiation in clinical stages I and II papillary serous or clear cell carcinoma of the endometrium: a phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 2006; **100** (2): 349–54.
17. Creasman W, Kohler M, Odicino F, et al. Prognosis of papillary serous, clear cell, and grade 3 stage I carcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol* 2004; **95**: 593–6.
18. Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, et al. Carcinoma of the corpus uteri. *Int J Gynecol Obst* 2006; **95** (Suppl 1): 105–43.
19. National Comprehensive Cancer Network. Uterine cancers: clinical practice guidelines in oncology. *J Nation Comprehensive Cancer Network* 2006; **4** (5): 438–62.
20. ACOG Practice Bulletin. Management of endometrial cancer. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Obst Gynecol* 2005; **106** (2): 413–24.
21. Boronow RC. Surgical staging of endometrial cancer: evolution, evaluation, and responsible challenge – a personal perspective. *Gynecol Oncol* 1997; **66**: 179–89.
22. Lewis BV, Stallworthy JA, Cowdell R. Adenocarcinoma of the body of the uterus. *J Obst Gynecol Br Commonw* 1970; **77**: 343–8.
23. Boronow RC, Morrow CP, Creasman WT, et al. Surgical staging in endometrial cancer: clinical-pathologic findings of a prospective study. *Obst Gynecol* 1984; **63**: 825–32.
24. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, et al. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 1987; **60**: 2035–41.
25. Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, et al. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol* 2008; **109**: 11–8.
26. Onda T, Yoshikawa H, Mizutani K, et al. Treatment of node-positive endometrial cancer with complete node dissection,

chemotherapy and radiation therapy. *Brit J Cancer* 1997; **75** (12): 1836–41.

27. Lee C, Szabo A, Shrieve D, et al. Frequency and effect of adjuvant radiation therapy among women with stage I endometrial cancer. *JAMA* 2006; **295**: 389–97.

28. State of the Science in Endometrial Cancer. Manchester, UK, 2006.

29. Morrow CP, Bundy B, Homesley H, et al. Doxorubicin as an adjuvant following surgery and radiation therapy in patients with high-risk endometrial cancer, stage I and occult stage II: A GOG study. *Gynecol Oncol* 1990; **36**: 166–71.

30. Thigpen JT, Brady MF, Homesley HD, et al. Phase III trial of doxorubicin with or without cisplatin in advanced endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2004; **22**: 3902–8.

31. Fleming GF, Filiaci VL, Bentley RC, et al. Phase III randomized trial of doxorubicin + cisplatin versus doxorubicin + 24-h paclitaxel + filgrastim in endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Ann Oncol* 2004; **15**: 1173–8.

32. Fleming G, Brunetto V, Cella D, et al. Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial cancer: A GOG study. *J Clin Oncol* 2004; **11**: 2159–66.

33. Randall M, Filiaci V, Muss H, et al. Randomized phase III trial of WART versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: A GOG study. *J Clin Oncol* 2006; **24**: 36–44.

34. Sagae SY, Udagawa N, Susumu, et al. Randomized phase III trial of whole pelvic radiotherapy vs. cisplatin-based chemotherapy in patients with intermediate risk endometrial carcinoma. *Proc ASCO* 2005: Abstr 5002.

35. 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**: 266–71.

36. Hogberg T, Rosenberg P. A randomized phase-III study on adjuvant treatment with radiation (RT)  $\pm$  chemotherapy (CT) in early stage high-risk endometrial cancer (NSGO-EC-9501/EORTC 55991). *JCO, 2007 ASCO. Ann Meet Proceed (Post-Meet Edit)* 2007; **25** (18S (Suppl)).

37. Hoskins P, Swenerton K, Pike J, et al. Paclitaxel and carboplatin, alone or with irradiation, in advanced or recurrent endometrial cancer: a phase II study. *J Clin Oncol* 2001; **19**: 4048–53.

38. Sovak M, Hensley M, Dupont J, et al. Paclitaxel and carboplatin in the adjuvant treatment of patients with high-risk stage III and IV endometrial cancer: a retrospective study. *Gynecol Oncol* 2006; **103**: 451–7.

39. Ramondatta L, Burke T, Levenback, et al. Treatment of uterine papillary serous carcinoma with paclitaxel. *Gynecol Oncol* 2001; **82**: 156–61.

40. Straughn M, Huh W, Orr J, et al. Stage IC adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of surgically staged

patients with and without adjuvant radiation therapy. *Gynecol Oncol* 2003; **89**: 295–300.

41. Straughn M, Huh W, Orr J, et al. Stage IC adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of surgically staged patients with and without adjuvant radiation therapy. *Gynecol Oncol* 2003; **89**: 295–300.

42. Pearcey R, Peterit D. Post-operative HDR brachytherapy in patients with low to intermediate risk endometrial cancer. *Radiother Oncol* 2000; **56**: 17–22.

43. Chadha M, Nanavati P, Liu P, et al. Patterns of failure in endometrial carcinoma stage IB Grade 3 and IC patients treated with postoperative vaginal vault brachytherapy. *Gynecol Oncol* 1999; **75**: 103–7.

44. *J Clin Oncol, 2008 ASCO. Ann Meet Proceed (Post-Meet Edit)* 2008; **26** (15S (Suppl)).

45. Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis. *Lancet* 2009; **373**: 137–46.

## NEW ASPECTS OF ADJUVANT THERAPY AT ENDOMETRIAL CARCINOMA

A.B. Winnitskaya, G.B. Bernstein, I.A. Reut

**Summary.** Estimation of role and place of adjuvant radiation therapy, (ART) at treatment of patients with endometrial carcinoma (EC) is contradictory. There are substantial distinctions between medical centers in indications to application of external irradiation and/or brachytherapy for women, operated concerning the uterus cancer. Debatable is a question about surgical staging with the use of pelvic and paraaortic lymphadenectomy. The value of chemotherapy is not completely defined both in combination with ART and as independent treatment. This review discuss the place of ART in a complex treatment of EC on the basis of the last randomized studies in this area.

**Key Words:** endometrial carcinoma, adjuvant radiation therapy, adjuvant brachytherapy, adjuvant chemotherapy, lymphadenectomy, randomized study.

**Адрес для переписки:**

Винницкая А.Б.  
08720, Киевская обл., Обуховский район,  
с. Плюты, ул. Малышко, 27  
E-mail: alla.vinnyska@lissod.com.ua