

ПОКАЗАНИЯ И ВЫБОР МЕТОДИКИ АДЪЮВАНТНОГО ЛЕЧЕНИЯ ЭНДОМЕТРИОИДНОГО РАКА ЭНДОМЕТРИЯ IА СТАДИИ G1 С ИНВАЗИЕЙ В МИОМЕТРИИ

С.А. Мавричев

Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии
им. Н.Н. Александрова, г. Минск, Республика Беларусь

Цель исследования. Определить показания к адъювантному лечению и отработать его методику при раке эндометрия (РЭ) IА стадии G1 с инвазией в миометрий по результатам ретроспективного и проспективного рандомизированного исследований.

Материалы и методы. Основу работы составили результаты двух исследований. В первом проведено ретроспективное исследование выживаемости всех больных РЭ IА стадии G1 с инвазией в миометрий до половины его толщины за 2006–2010 гг., получавших лечение в Беларуси ($n = 1191$, возраст женщин — от 32 до 89 лет, средний возраст $59,8 \pm 0,3$ года, медиана — 59 лет). Хирургическое лечение (ХЛ) проведено в объеме простой гистерэктомии с билатеральной сальпинго-оофорэктомией (ГС-БСО). При комбинированном лечении (КЛ) та же операция была дополнена предоперационной брахитерапией (ПБТ) и/или послеоперационной дистанционной лучевой терапией (ДЛТ). Во втором исследовании проведено проспективное моноцентровое рандомизированное исследование отдаленных результатов лечения пациенток за 2011–2015 гг., проведенного в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова ($n = 154$, возраст женщин — от 31 до 80 лет, средний возраст — $58,4 \pm 0,7$ года, медиана возраста — 58 лет). Рандомизация проведена на три группы, группу ХЛ в объеме простой ГС-БСО, группу с ПБТ и простой ГС-БСО, и группу с простой ГС-БСО и адъювантной эндовагинальной брахитерапией (ЭВБТ).

Результаты и обсуждение. По данным ретроспективного исследования, 5-летняя общая (ОВ), уточненная (УВ) и безрецидивная (БВ) выживаемость составили 86,9% (95% ДИ, 84,9–88,8%), 93,5% (95% ДИ, 91,9–94,8%) и 92,4% (95% ДИ, 90,7–93,8%) соответственно. По данным проспективного рандомизированного исследования, 5-летняя ОВ, УВ и БВ составили 95,6% (95% ДИ 90,9–98,2%), 97,1% (95% ДИ 92,6–98,9%) и 95,3% (95% ДИ 90,9–98,2%) соответственно. Между КЛ и ХЛ в ретроспективном исследовании по показателю ОВ получены статистически значимые различия ($p = 0,0005$), но не получены по показателям УВ ($p = 0,541$) и БВ ($p = 0,260$). Также установлено, что ДЛТ не улучшила результатов КЛ по сравнению с другими методиками лучевой терапии. В проспективном исследовании статистически значимых различий не получено по показателям ОВ, УВ и БВ между всеми тремя группами. Но при этом получены статистически значимые различия между опухолями с лимфососудистой инвазией и без нее по показателям ОВ ($p = 0,005$) и БВ ($p = 0,030$).

Заключение. Лечение больных эндометриоидным РЭ IА стадии G1 с инвазией в миометрий может быть ограничено простой ГС-БСО при отсутствии лимфососудистой инвазии. При наличии лимфососудистой инвазии операцию в том же объеме предпочтительно дополнить адъювантной эндовагинальной брахитерапией.

Ключевые слова: рак эндометрия, низкий риск, хирургическое лечение, адъювантная лучевая терапия.

Список сокращений

РЭ — рак эндометрия

ХЛ — хирургическое лечение

ГС-БСО — простая гистерэктомия с билатеральной сальпинго-оофорэктомией

КЛ — комбинированное лечение

ПБТ — предоперационная брахитерапия

ДЛТ — адъювантная дистанционная лучевая терапия

ЭВБТ — эндовагинальная брахитерапия

ОВ — общая выживаемость

БВ — безрецидивная выживаемость

УВ — уточненная выживаемость

БТ — адъювантная брахитерапия

ЛТ — адъювантная лучевая терапия

ЛАЭ — тазовая лимфаденэктомия

ХС — хирургическое лечение в объеме простой ГС-БСО

ХР — хирургическое лечение в объеме ГС-БСО с тазовой ЛАЭ

СХТ — комбинированное лечение с химиотерапией

ХТ — химиотерапия

СОД — суммарная очаговая доза

INDICATIONS AND CHOICE OF ADJUVANT TREATMENT FOR STAGE IA G1 ENDOMETRIOID ENDOMETRIAL CANCER WITH MYOMETRIAL INVASION

S.A. Mavrichev

Republican Scientific and Practical Center of Oncology and Medical Radiology named after N.N. Aleksandrov, Minsk, Republic of Belarus

Objective of the study is to identify indications for adjuvant treatment and to develop its technique for stage IA G1 endometrial cancer (EC) with myometrial invasion based on the results of retrospective and prospective randomized studies.

Materials and Methods. The results of two studies constituted the core of this work. The first one was a retrospective study of the survival rate of all patients with stage IA G1 endometrial cancer (EC) with myometrial invasion of up to one-half of the myometrial thickness for the period 2006–2010, who had undergone treatment in Belarus ($n = 1191$, patient age — from 32 to 89 years old, the mean age — $59,8 \pm 0,3$ years, median — 59 years). Surgical treatment (ST) was performed in the extent of simple hysterectomy with bilateral salpingo — oophorectomy (SH-BSO). In combination treatment (CT) the same surgery was supplemented with preoperative brachytherapy (PB) and/or postoperative remote radiation therapy (RRT). The second one was a prospective monocentric randomized research of long-term results of the treatment of patients for the period 2011–2015, carried out at Republican Scientific and Practical Center of Oncology and Medical Radiology named after N.N. Aleksandrov ($n = 154$, patient age — from 31 to 80 years old, mean age — $58,4 \pm 0,7$ years, median age — 58 years.) Patients were randomized into three groups: a group of patients who had undergone surgical treatment (ST) performed in the extent of simple hysterectomy with bilateral salpingo — oophorectomy (SH-BSO), a group who had undergone preoperative brachytherapy (PB) and simple hysterectomy with bilateral salpingo — oophorectomy (SH-BSO) and a group who had undergone simple hysterectomy with bilateral salpingo — oophorectomy (SH-BSO) and adjuvant endovaginal brachytherapy (EVBT).

Results and Discussion. Based on the data of retrospective trial, 5-year overall- (OS), improved- (IS) and relapse-free (RFS) survival rate were 86,9% (95% confidence interval (CI), 84,9–88,8%), 93,5% (95% confidence interval (CI), 91,9–94,8%) and 92,4% (95% confidence interval (CI) 90,7–93,8%) respectively. Upon the research results of prospective randomized study 5-year overall-(OS), improved-(IS) and relapse-free (RFS) survival rate made up 95,6% (95% confidence interval (CI) 90,9–98,2%), 97,1% (95% confidence interval (CI) 92,6–98,9%) and 95,3% (95% confidence interval 90,9–98,2%) respectively. In the retrospective study statistically significant differences ($p = 0,0005$) between combination treatment (CT) and surgical treatment (ST) were obtained for the indicator of overall survival (OS), but not for the indicators of improved survival (IS) ($p = 0,541$) and relapse-free survival (RFS) ($p = 0,260$). It was also established that adjuvant remote radiation therapy (ARRT) hadn't improved the outcomes of combination treatment (CT) as compared to other techniques of radiation therapy. In the prospective study there were no statistically significant results obtained for the indicators of overall (OS), improved (IS) and relapse-free survival (RFS) between all the three groups. Yet statistically significant differences were observed between the tumors with lymphovascular invasion and without it for the factors of overall survival (OS) ($p = 0,0005$) and relapse-free survival (RFS) ($p = 0,030$).

Conclusion. The treatment of patients with stage IA G1 endometrioid endometrial cancer (EC) with myometrial invasion can be limited to simple hysterectomy with bilateral salpingo — oophorectomy (SH-BSO) in the absence of lymphovascular invasion. In cases when lymphovascular invasion occurs the surgery of the same extent should preferably be supplemented with adjuvant endovaginal brachytherapy.

Keywords: endometrial cancer, low risk, surgical treatment, adjuvant radiation therapy.

List of Abbreviations

EC — Endometrial Cancer

ST — Surgical Treatment

SH-BSO — Simple Hysterectomy with Bilateral Salpingo — Oophorectomy

CT — Combination Treatment

PB — Preoperative Brachytherapy

ARRT — Adjuvant Remote Radiation Therapy

EVBT — Endovaginal Brachytherapy

OS — Overall Survival

RFS — Relapse-Free Survival

IS — Improved Survival

ABT — Adjuvant Brachytherapy

ART — Adjuvant Radiation Therapy

PLND — Pelvic Lymph Node Dissection (or PLA — Pelvic Lymphadenectomy)

ST-SH-BSO — Surgical Treatment Performed with Simple Hysterectomy with Bilateral Salpingo — Oophorectomy

ST-SH-BSO-PLND — Surgical Treatment Performed with Hysterectomy with Bilateral Salpingo — Oophorectomy with Pelvic Lymph Node Dissection (Pelvic Lymphadenectomy)

IT-CT — Integrated Treatment with Chemotherapy

CT — Chemotherapy

TFD — Total Focal Radiation Therapy Dose

Актуальность. Традиционно рак эндометрия (РЭ) занимает первое место среди всей онкогинекологической патологии с заболеваемостью в Беларуси (в 2016 г. 40,6 на 100 тыс. женского населения). В 2018 г. ранний РЭ (I–II стадия) составил 85% от впервые выявленных наблюдений [1].

До настоящего времени нет ясности в необходимости проведения адъювантного лечения и его вида при РЭ IA стадии G1 с инвазией в миометрий. В рекомендациях National Comprehensive Cancer Network (NCCN) указано, что при отсутствии факторов риска, таких как возраст пациентки более 60 лет, лимфососудистая инвазия, размеры опухоли более 2 см, локализация опухоли в нижнем сегменте матки, адъювантная лучевая терапия (ЛТ) не показана [2]. При наличии указанных факторов риска допускаются две тактики: наблюдение или назначение адъювантной брахитерапии (БТ). Согласно рекомендациям National Cancer Institute (NCI), достаточно ограничиться только хирургическим лечением в объеме гистерэктомии и билатеральной сальпинго-оофорэктомией (ГС-БСО). Адъювантная ЛТ не назначается при следующих условиях:

- высокая или умеренная степень дифференцировки опухоли;
- опухолевое поражение менее верхних 2/3 тела матки;
- отсутствие лимфососудистой инвазии (lymphovascular space invasion, LVSI);
- отсутствие раковых клеток в смывах из брюшной полости;
- отсутствие инвазии в миометрий или инвазия в миометрий менее половины его толщины.

Если указанные условия не соблюдены, то рекомендуется рассмотреть вопрос о назначении адъювантного лечения, при этом определение методики ЛТ, контактная или дистанционная, ложится на плечи клинициста [3]. В рекомендациях Society Gynecologic Oncology

(SGO) указано, что адъювантное лечение при РЭ низкого риска, к которому относится и эндометриодная карцинома IA стадии G1 с инвазией в миометрий, в виде лучевой терапии (ЛТ) снижает частоту рецидивов, но не влияет на общую выживаемость (ОВ) [4]. Методом выбора следует считать эндовагинальную брахитерапию (ЭВБТ).

В объединенных рекомендациях по адъювантному лечению РЭ европейских обществ, таких как European Society Gynaecological Oncology (ESGO), European Society Medical Oncology (ESMO), European Society of Radiotherapy and Oncology (ESTRO), получивших название ESGO-ESMO-ESTRO консенсуса, применительно к эндометриодному раку IA стадии G1 с инвазией в миометрий указано следующее. При отсутствии лимфососудистой инвазии этот рак относится к группе низкого риска, и в этом случае адъювантное лечение не рекомендуется. При наличии лимфососудистой инвазии исследуемую стадию РЭ следует относить к высокому промежуточному риску, и в этом случае при неизвестном статусе лимфоузлов, т.е. когда не выполнена тазовая лимфаденэктомия (ЛАЭ), рекомендуют адъювантную дистанционную лучевую терапию (ДЛТ) [5]. Если регионарные лимфоузлы удалены, то тогда проводят адъювантную ЭВБТ либо никакого адъювантного лечения не показано. Здесь сразу следует отметить, что есть небольшое несоответствие. Так, эндометриодный РЭ IA стадии G1 с инвазией в миометрий относят к низкому риску развития локо-регионарных рецидивов и отдаленных метастазов. А при РЭ низкого риска буквально во всех рекомендациях, в том числе и консенсуса, отмечено, что адекватным объемом операции является простая гистерэктомия с билатеральной сальпинго-оофорэктомией (ГС-БСО) без ЛАЭ. Но уже после операции, в зависимости от такого признака, как лимфососудистая инвазия, консенсус предлагает

пересмотреть группу риска. При наличии лимфососудистой инвазии должна быть определена группа высокого промежуточного риска и назначено адъювантное лечение. Но так как ЛАЭ не выполнена, поскольку первоначально был РЭ низкого риска, то, соответственно, должна быть назначена ДЛТ. В то время как в других рекомендациях указано, что методом выбора является ЭВБТ или вообще никакого адъювантного лечения не рекомендуется.

Таким образом, если с объемом хирургического вмешательства при РЭ IA стадии G1 с инвазией в миометрий существует ясность, что лимфоузлы удалять не нужно, то в отношении адъювантного лечения нет четкого понимания, нужно ли оно и какой вид ЛТ предпочтительней.

Цель исследования — определить показания к адъювантному лечению и отработать его методику при РЭ IA стадии G1 с инвазией в миометрий по результатам ретроспективного и проспективного рандомизированного исследований.

Таблица 1

Методы лечения РЭ IAG1 стадии с инвазией в миометрий в ретроспективном исследовании за 2006–2010 гг.

Методы лечения*	Число пациенток
КЛ, включая	917
ПБТ-ХС	340
ПБТ-ХС-ДЛТ	396
ХС-ДЛТ	169
Другие методики КЛ	12
ХЛ	118
ЛТ	49
СХТ	107
Всего	1191

Примечание*:

КЛ — комбинированное лечение (операция и лучевая терапия)

ПБТ-ХС — предоперационная брахитерапия, стандартная операция

ПБТ-ХС-ДЛТ — предоперационная брахитерапия, стандартная операция, послеоперационная ДЛТ

ХС-ДЛТ — стандартная операция, послеоперационная ДЛТ

Другие методики КЛ — лучевое лечение аналогичное, операция расширенная (с тазовой ЛАЭ)

ХЛ — хирургическое лечение (стандартная операция)

ЛТ — лучевая терапия как самостоятельный метод

СХТ — лечение первичных пациенток с использованием химиотерапии

Материал и методы. Материалом для работы послужили результаты лечения больных РЭ I стадии. В ретроспективном исследовании оценены результаты лечения всех больных первичным РЭ I стадии ($n = 4910$, после исключения пациенток с первично-множественными опухолями) в Республике Беларусь за период 2006–2010 гг. Группу больных РЭ IA стадии G1 с инвазией в миометрий составили 1191 женщина в возрасте от 32 до 89 лет, средний возраст $59,8 \pm 0,3$ года, медиана возраста — 59 лет.

Сведения о пациентках были получены из белорусского канцер-регистра. По амбулаторным картам уточнены: стадия заболевания, гистологический тип опухоли, степень ее дифференцировки, объем операции, схема лечения, объем и тип ЛТ, схема и число курсов ХТ, дата начала и окончания лечения, дата установления полной ремиссии, отслежена судьба пациенток. Стадии и подстадии РЭ приведены в соответствии с классификацией TNMUICC и FIGO 2014 года [6, 7].

В первичном лечении пациенток в период 2006–2010 гг. использованы 4 метода лечения (табл. 1):

- комбинированное лечение (группа КЛ), при котором операция дополнена ЛТ;
- хирургическое лечение (группа ХЛ) в объеме простой ГС-БСО (ХС) или ГС-БСО с тазовой ЛАЭ (ХР);
- лучевое лечение (группа ЛТ) как единственный метод лечения;

Таблица 2

Методы лечения РЭ IAG1 стадии с инвазией в миометрий в проспективном рандомизированном исследовании за 2011–2015 гг.

Номер группы, схема лечения*	Число пациенток
1.1. ХС	65
1.2.1. ПБТ-ХС	43
1.2.2. ХС-ЭБТ	46
Всего	154

Примечание*:

ХС — простая гистерэктомия с билатеральной сальпинго-оофорэктомией

ПБТ-ХС — предоперационная брахитерапия, простая гистерэктомия с билатеральной сальпинго-оофорэктомией

ХС-ЭБТ — простая гистерэктомия с билатеральной сальпинго-оофорэктомией, адъювантная эндовагинальная брахитерапия

• лечение с химиотерапией (группа СХТ), при котором к КЛ добавлена химиотерапия (ХТ).

В группе КЛ лучевая терапия проводилась в виде предоперационной брахитерапии (ПБТ) или послеоперационной дистанционной лучевой терапии (ДЛТ).

В группе с КЛ наиболее часто используемыми схемами лечения были 3 варианта: ПБТ-ХС, ПБТ-ХС-ДЛТ и ХС-ДЛТ.

Предоперационная ЛТ проведена в виде ПБТ однократным сеансом в разовой очаговой дозе 13,5 Гр накануне операции, послеоперационная — в виде ДЛТ органов малого таза с включением регионарных зон (тазовых лимфоузлов) обычными фракциями по 2 Гр до суммарной очаговой дозы (СОД) 40–44 Гр. Адьювантную ДЛТ начинали через 4–8 недель после операции.

Установить причины назначения ХТ при РЭ IA стадии G1 с инвазией в миометрий по медицинской документации не удалось.

Проспективное рандомизированное исследование было проведено в 2011–2015 гг. в Республиканском научно-практическом центре онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова (РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова), всего в исследование включено 798 женщин. Из них эндометриоидный РЭ IA стадии G1 с инвазией в миометрий установлен у 154 пациенток в возрасте от 31 до 80 лет, средний возраст — $58,4 \pm 0,7$ года, медиана возраста — 58 лет. Для включения в исследование получено добровольное согласие каждой пациентки. Протокол исследования прошел одобрение на заседании локального этического комитета РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова. Рандомизация проведена с помощью компьютерной программы генерирования случайных чисел на три группы.

Группа 1.1 — только хирургическое лечение (ХЛ) в объеме простой ГС-БСО (табл. 2).

Группа 1.2.1 — перед операцией в том же объеме проведен сеанс предоперационной брахитерапии (ПБТ).

Группа 1.2.2 — после простой ГС-БСО проведены сеансы ЭВБТ. Методика ПБТ была такая же, как в ретроспективном исследовании. Впервые в нашей стране была применена оригинальная методика ЭВБТ, при которой с интервалом в одну неделю проводят два сеанса ЭВБТ в разовой оча-

говой дозе 8,5 Гр, суммарная очаговая доза 17 Гр (эквивалентна 36 Гр). Адьювантную ЭВБТ проводили через 4–6 недель после операции.

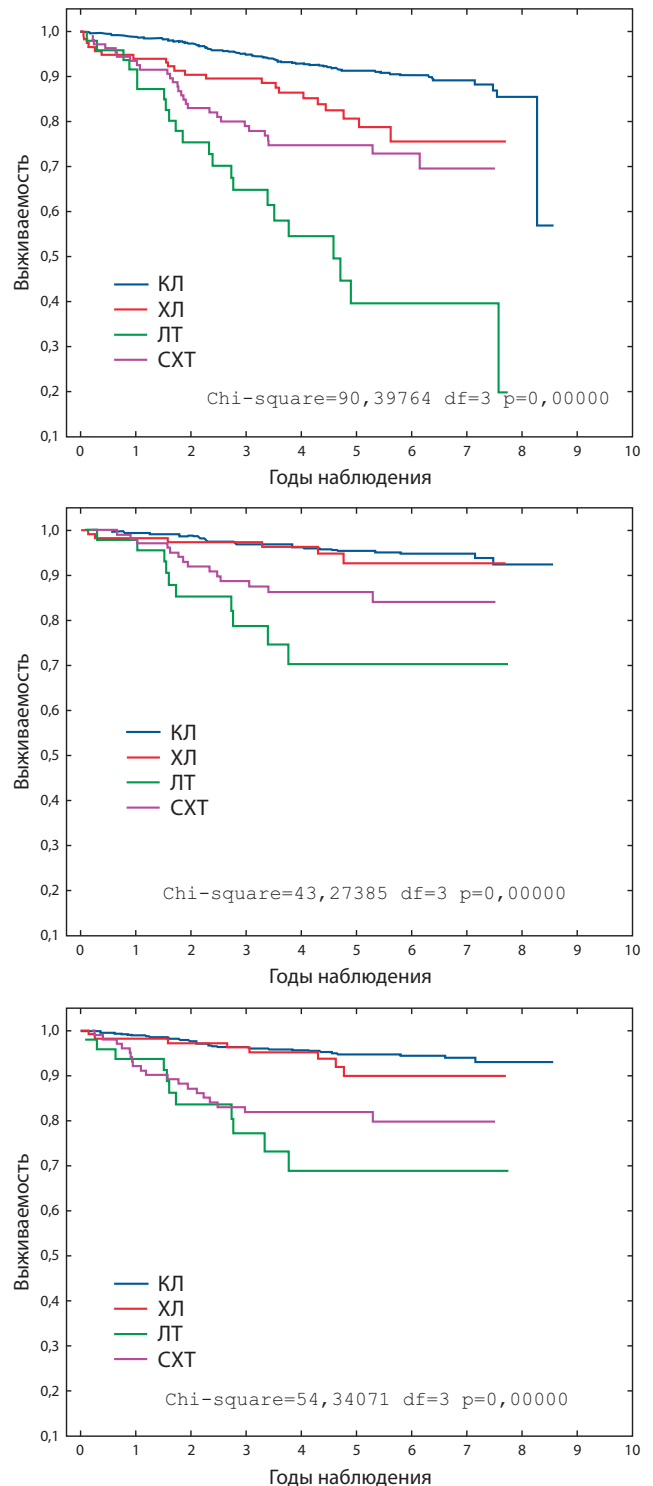


Рис. 1. Общая (а), уточненная (б) и безрецидивная (в) выживаемость при РЭ низкого риска IAG1 стадии с инвазией в миометрий при различных методах лечения

Судьба пациенток отслежена по канцер-регистру и на основании их визитов. Расчеты проведены от даты начала лечения и до даты констатации полной ремиссии. Первичной конечной точкой в исследовании считалось время до наступления исхода, рассчитывалась общая (ОВ), уточненная (раковоспецифическая, онкоспецифическая, скорректированная) (УВ), безрецидивная (БВ) выживаемость методом Каплан-Мейер. Доверительный интервал рассчитывался по методу Уилсона. Однофакторный и многофакторный анализ проведен по методу пропорциональных рисков Кокса. Расчеты проводились с использованием программного пакета StatisticaStatSoft (v. 10.0).

Результаты и обсуждение. По данным ретроспективного исследования, 5-летняя ОВ,

УВ и БВ при РЭ IA стадии G1 с инвазией в миометрий составили 86,9% (95% ДИ 84,9–88,8%), 93,5% (95% ДИ 91,9–94,8%) и 92,4% (95% ДИ 90,7–93,8% соответственно).

При сравнении всех четырех методов установлены неудовлетворительные результаты лечения в группе, в которой ЛТ применялась как самостоятельное лечение (рис. 1).

Точно так же присоединение к лечению ХТ сокращало продолжительность жизни. Необходимо воздерживаться от назначения в этой подгруппе химиотерапии. А между группами ХЛ и КЛ получены статистически значимые различия по показателям ОВ ($p = 0,005$) и не получено по показателям УВ ($p = 0,541$) и БВ ($p = 0,260$).

При сравнении выживаемости между ХЛ и стандартными методиками КЛ также получены статистически значимые различия по ОВ (рис. 2), но не получены по УВ и БВ.

Таким образом, при РЭ IA стадии G1 с инвазией в миометрий в настоящем ретроспективном исследовании получены неоднозначные результаты, то есть наличие статистически значимых различий между КЛ (и его методиками) и ХЛ в пользу КЛ по показателю ОВ и отсутствие по показателям УВ и БВ. Как известно, в литературе описана другая ситуация. Установлено, что ЛТ улучшает БВ, но не влияет на ОВ при РЭ низкого риска. Объяснение незакономерному результату настоящего исследования может быть такое. Больные РЭ могли иметь тяжелую сопутствующую или конкурирующую патологию. Но при этом им была выполнена простая ГС-БСО. А ЛТ из-за наличия этой патологии не назначали. Поэтому ОВ в группе ХЛ оказалась статистически значимо ниже, чем в группе КЛ. Другое объяснение имеющемуся несоответствию в выживаемости может быть таким, что, вероятно, в настоящем ретроспективном исследовании не были учтены какие-то прогностические факторы, на основании которых принималось бы решение о назначении адъювантного лечения. Например, не хватило ресурсов для ретроспективного определения в послеоперационных морфологических препаратах лимфососудистой инвазии. Имеющиеся неоднозначные различия в показателях выживаемости между КЛ и ХЛ также

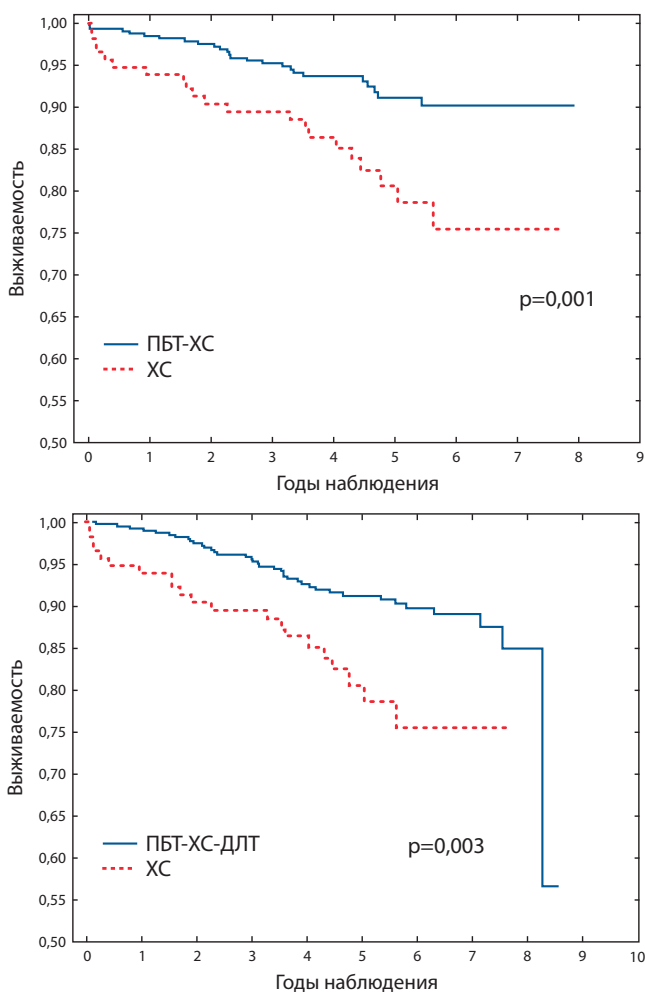


Рис. 2. Общая выживаемость при РЭ IAG1 стадии с инвазией в миометрий между ХЛ и основными методиками КЛ

продемонстрировали необходимость дальнейшего уточнения роли ЛТ в исследуемой группе. Однозначно утверждать, что ЛТ при РЭ IA стадии G1 с инвазией в миометрий не показана, на наш взгляд, преждевременно, целесообразно продолжить исследования этой проблемы в проспективных исследованиях.

Учитывая, что в Беларуси, как было указано выше, используют три основные методики КЛ, проведено сравнение выживаемости при этих методиках. Между группами статистически значимых различий не получено по показателям ОВ (ПБТ-ХС и ПБТ-ХС-ДЛТ, $p = 0,749$, ПБТ-ХС и ХС-ДЛТ, $p = 0,745$, ПБТ-ХС-ДЛТ и ХС-ДЛТ, $p = 0,990$) и УВ (ПБТ-ХС и ПБТ-ХС-ДЛТ, $p = 0,997$, ПБТ-ХС и ХС-ДЛТ, $p = 0,607$, ПБТ-ХС-ДЛТ и ХС-ДЛТ, $p = 0,702$).

Таким образом, ни одна из методик комбинированного лечения не показала своих преимуществ над другими, но при этом методика с ПБТ без каких-либо дополнительных лучевых воздействий имела наилучшую выживаемость. Это свидетельствует о том, что от одной из методик ЛТ можно вполне отказаться. Учитывая длительность проведения ДЛТ, а также необходимость в ряде случаев госпитализации на время лечения, можно считать, что ДЛТ не улучшает отдаленных результатов лечения. И при принятии решения о проведении ЛТ в дополнение к ХЛ достаточно будет БТ, от ДЛТ можно отказаться без ущерба для выживаемости пациенток. С другой стороны, назначение ПБТ должно быть четко обосновано. Этого можно добиться только при тщательном установлении морфологического типа опухоли, степени дифференцировки и глубины ее инвазии в миометрий на диагностическом этапе. Другой путь, на наш взгляд, более логичный и оправданный, это замена предоперационной БТ на послеоперационную. С одной стороны, можно будет избежать ошибок избыточного назначения ПБТ в тех ситуациях, когда она не показана. С другой — назначение послеоперационной БТ будет основано на полученных морфологических данных после операции, когда будут известны описанные в литературе критерии показаний к адъювантной ЛТ. Можно предположить, что послеоперационная БТ покажет такую же эффективность, как предоперационная БТ, а от ДЛТ можно будет полностью отказаться.

Так как при РЭ IA стадии G1 с инвазией в миометрий результаты сравнения ОВ, УВ и БВ после КЛ и ХЛ оказались противоречивы, необходимо проведение дополнительного

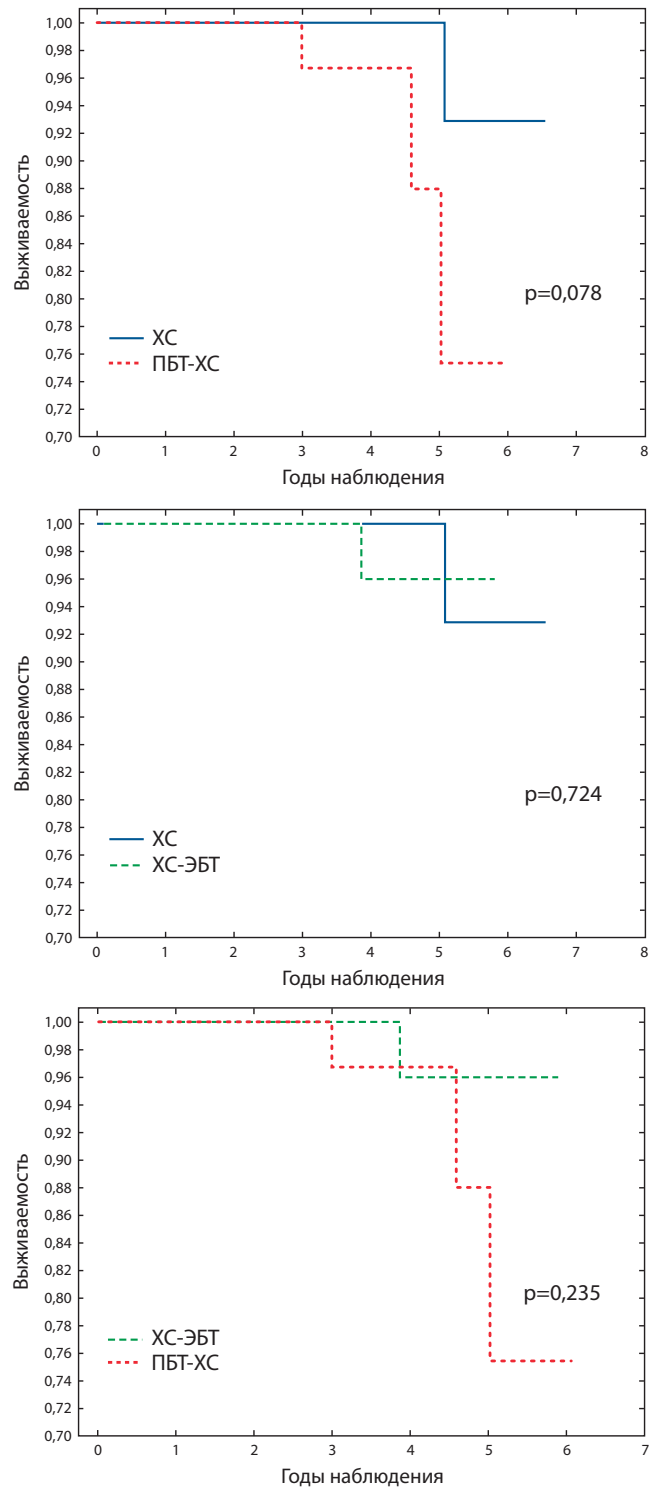


Рис. 3. Общая выживаемость при РЭ IAG1 стадии с инвазией в миометрий в исследуемых группах

проспективного рандомизированного исследования, а затем анализ как ретроспективных, так и проспективных данных.

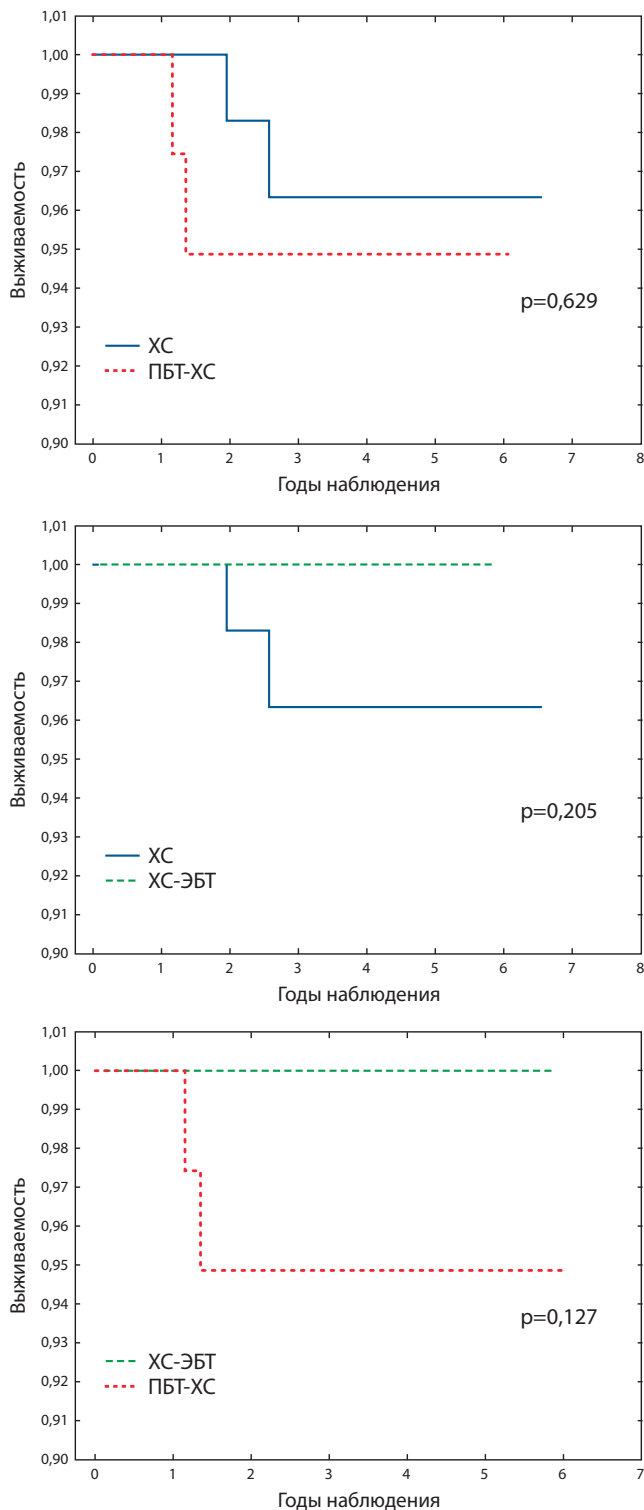


Рис. 4. Безрецидивная выживаемость при РЭ IAGI стадии с инвазией в миометрий в исследуемых группах

Эффективность ЭБТ была изучена в проспективном рандомизированном исследовании. Во всей группе 5-летняя ОВ, УВ и БВ составили 95,6% (95% ДИ 90,9–98,2%), 97,1% (95% ДИ 92,6–98,9%) и 95,3% (95% ДИ 90,9–98,2% соответственно). При сравнении ОВ и БВ между группами исследования методик лечения получены следующие результаты (рис. 3, 4).

Не представлены данные по УВ, так как в группе ХС установлен один неблагоприятный исход от других заболеваний, также в группе ХС-ЭБТ имелся неблагоприятный исход, связанный с другими заболеваниями. Еще один неблагоприятный исход, связанный с основным заболеванием, зафиксирован в группе ПБТ-ХС.

Статистически значимых различий по показателю ОВ в группах ХС-ЭБТ и ПБТ-ХС не выявлено, но при этом разница составила почти 20% в пользу группы, в которой использована адъювантная БТ. А разница в 5-летней БВ между этими же группами составила 5%, что, вероятно, можно считать клинически значимым. Разница почти 4% в 5-летней выживаемости между группами ХС и ХС-ЭБТ, несмотря на отсутствие статистически значимых различий, свидетельствует о том, что при РЭ IA стадии G1 с инвазией в миометрий необходимость дополнения операции адъювантной лучевой терапией нельзя сбрасывать со счетов.

Отсутствие статистически значимых различий между группами ХС и ХС-ЭБТ не позволяет четко ответить на вопрос: показана ли адъювантная ЛТ при РЭ IA стадии G1с инвазией в миометрий? По всей видимости, рутинно всем пациенткам с таким диагнозом назначать адъювантную ЛТ нет оснований. А вот наличие дополнительных факторов риска позволит дифференцированно подойти к вопросу о необходимости адъювантного лечения. В связи с этим в исследуемой группе была оценена выживаемость в зависимости от лимфососудистой инвазии (LVSI) (рис. 5).

Как оказалось, предположение о том, что лимфососудистая инвазия имеет прогностическую значимость, верно. Получены статистически значимые различия по показателю ОВ и БВ, при этом разница в 6-летней ОВ составила более 30%, а в 6-летней БВ — около 10%. Учитывая достаточную разницу в выживаемости в зависимости от лимфососудистой инвазии, логично

предположить, что именно она явилась тем фактором риска, который при РЭ IA стадии G1 с инвазией в миометрий будет определяющим для назначения адъювантного лечения. Целесообразно все дальнейшие исследования эффективности адъювантной ЛТ при этой стадии РЭ сосредоточить вокруг именно лимфососудистой инвазии. И после накопления материала в достаточном количестве окончательно уточнить ее роль при проведении адъювантной ЛТ.

Таким образом, в проспективном рандомизированном исследовании при РЭ IA стадии G1 с инвазией в миометрий лучшие результаты лечения были достигнуты в группе с адъювантной ЭВБТ. При этом не получено статистически значимых различий с группой ХС при разнице в 5-летней выживаемости около 4%. Также методика лечения с адъювантной БТ продемонстрировала клинически значимые различия по показателю БВ по сравнению с классической для нашей страны методикой с ПБТ. Последний вывод позволяет отказаться от старой методики и полностью перейти на использование адъювантной БТ в тех случаях, когда она показана. Несмотря на отсутствие статистически значимых различий между методиками ХС-ЭВБТ и ХС, полностью отказаться от использования ЛТ при РЭ IA стадии G1 с инвазией в миометрий нецелесообразно, поскольку выявлен значимый фактор риска развития рецидивов, такой как лимфососудистая инвазия, которая является значимым неблагоприятным прогностическим фактором, влияющим на выживаемость. Показания к назначению адъювантной ЛТ должны быть основаны на определении лимфососудистой инвазии при РЭ IA стадии G1 с инвазией в миометрий. От адъювантной ЛТ можно отказаться у пациенток без лимфососудистой инвазии. При ее наличии применение адъювантной ЛТ вполне оправдано, т.е. показанием к назначению после операции ЛТ является наличие лимфососудистой инвазии. Проблема выбора методики и вида адъювантной ЛТ была частично решена еще в ретроспективном исследовании настоящей работы, в котором установлено, что адъювантная ДЛТ не улучшает результатов БТ, а схема с брахитерапией является оптимальной. Непосредственно в данном проспективном исследовании уточнена методика

БТ и установлено, что из двух исследуемых методик предпочтение следует сделать в пользу послеоперационной.

Закключение. Таким образом, на основании двух исследований можно сформулировать рекомендации по лечению РЭ IA стадии G1 с инвазией в миометрий. Оптимальным объемом хирургического вмешательства является простая ГС-БСО. Учитывая низкую частоту регионарных рецидивов в тазовых лимфоузлах (0,2–0,8% по данным ретроспективного исследования), от тазовой лимфаденэктомии можно отказаться.

В целом КЛ не улучшило выживаемости в сравнении с ХЛ.

Лимфососудистая инвазия является значимым прогностическим фактором, влияющим

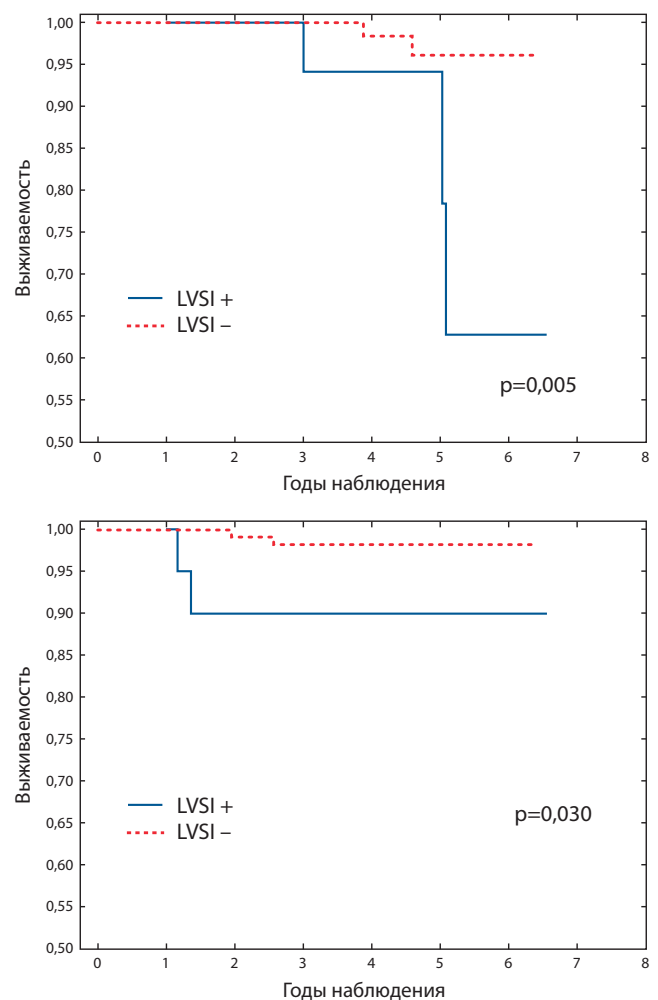


Рис. 5. Общая (а) и безрецидивная (б) выживаемость при РЭ IA G1 стадии с инвазией в миометрий в зависимости от лимфососудистой инвазии (LVSI)

на выживаемость. Показания к назначению адъювантной ЛТ должны быть основаны на определении лимфососудистой инвазии при РЭ IA стадии G1 с инвазией в миометрий. От адъювантной ЛТ можно отказаться у пациенток без лимфососудистой инвазии. При ее наличии применение адъювантной ЛТ вполне оправдано, т.е. показанием к назначению после операции ЛТ является наличие лимфососудистой инвазии.

Из методик и видов ЛТ следует отказаться от адъювантной ДЛТ как методики, не улучшающей выживаемости по сравнению с БТ, по данным ретроспективного исследования. Также необходимо отказаться от предоперационной БТ, так как, с одной стороны, при ее назначении неизвестен статус по лимфососудистой инвазии,

с другой — послеоперационная (адъювантная) высокодозная БТ показала самую высокую эффективность по сравнению с предоперационной, несмотря на отсутствие статистически значимых различий по данным проспективного рандомизированного исследования. При этом показания к назначению послеоперационной БТ логично коррелируют с послеоперационным морфологическим ответом, включая информацию по лимфососудистой инвазии.

Таким образом, лечение пациенток с эндометриоидным РЭ IA стадии G1 с инвазией в миометрий может быть ограничено простой ГС-БСО при отсутствии лимфососудистой инвазии. При ее наличии операцию в том же объеме предпочтительно дополнить адъювантной эндовагинальной брахитерапией.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Океанов А.Е., Моисеев П.И., Левин Л.Ф., Евмененко А.А.* Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь (2007–2016) / под ред. О.Г. Суконко. — Минск, 2017. — 288 с.
2. *Wui-Jin K., Greer B.E., Abu-Rustum N.R., Apte S.M.* et al NCCN Guidelines Version 1.2018. Uterine Neoplasms. National Comprehensive Cancer Network, Version 1.2018–2017. — P.105.
3. Endometrial Cancer Treatment. Bethesda, MD: National Cancer Institute 2015 L.R. Boyd, MD, F.M. Muggia, (New York University Medical Center) NCI bulletins 2015.
4. *Burke W.M., Orr J., Leitao M., Salom E., Gehrig P.* et al. Endometrial cancer: a review and current management: part II. SGO Clinical Practice Endometrial Cancer Working Group. Gynecologic Oncology, 2014. — Vol. 134. — P. 393–402.
5. *Colombo N., Creutzberg C., Amant F., Bosse T.* et al., ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. International Journal of Gynecological Cancer, 2016. — Vol. 26. — P. 2–30.
6. *Brierley J.D., Gospodarowicz M.K., Wittekind Ch.* TNM Classification of Malignant Tumors. Eighth Edition. Wiley Blackwell, 2016. — P. 101–105.
7. FIGO CANCER REPORT 2015 Cancer of the corpus uteri. F. Amanta, M.R. Mirzab, M. Koskas, C.L. Creutzberg // International Journal of Gynecology and Obstetrics 2015 Vol: 131, Pages: S96–S104.

АВТОРЫ

Мавричев Сергей Анатольевич, кандидат медицинских наук, заведующий отделом онкогинекологии, государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», 223040, Лесной-2, Минский район, Минская область, Республика Беларусь, e-mail: mavrichev@tut.by

Mavrichev Sergey A., M.D., Ph.D. in Medical Sciences, Head of Department of Gynecologic Oncology, State Institution «Republican Scientific and Practical Center of Oncology and Medical Radiology named after N.N. Aleksandrov», 223040, Lesnoy-2, Minsk district, Minsk region, Republic Belarus, e-mail: mavrichev@tut.by