

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ИЗОЛИРОВАННЫХ РЕЦИДИВОВ РАКА ЭНДОМЕТРИЯ

Е. А. Мустафина, Р. И. Князев, А. С. Шевчук, Е. А. Малышева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина»
Минздрава России, Москва

Введение. Лечение рецидивов рака эндометрия (РЭ) является актуальной клинической проблемой в онкогинекологии. Выбор оптимального лечения таких пациенток зависит от локализации рецидивной опухоли, ее объема, а также от характера ранее проведенного лечения и функционального состояния больной. Показания к хирургическому вмешательству при рецидивирующем РЭ четко не сформулированы.

Цель исследования: проанализировать клинко-морфологические характеристики и результаты лечения пациенток с изолированным рецидивом РЭ, подвергшихся хирургическому вмешательству.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализированы истории болезни 35 больных с изолированным рецидивом РЭ различной локализации, которым проведено хирургическое вмешательство в отделении онкогинекологии НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина с 2018 по 2023 г. Все пациентки разделены на три группы в соответствии с вариантом рецидивирования: лимфогенный — 18 (51 %), местный — 7 (20 %) и перитонеальный — 10 (29 %) больных.

Результаты. Медиана общей выживаемости (ОВ) составила 63 месяца. Показатели трехлетней и пятилетней ОВ в общей группе больных с локальным рецидивом РЭ соответствовали 80 и 75 %. При изучении отдаленных результатов хирургического лечения пациенток в зависимости от варианта рецидивирования РЭ выявлено, что трехлетняя выживаемость в группе лимфогенного распространения опухоли составила 77 %, в когорте местного рецидивирования — 67 %, а в группе перитонеального распространения — 90 % ($p > 0,05$). Отдельно проанализированы случаи с лимфогенным рецидивированием РЭ с учетом локализации пораженных лимфатических узлов: трехлетняя ОВ у больных с метастатическим поражением парааортальных лимфатических узлов составила 41 %, тазовых — 100 %, тазовых и парааортальных — 100 %, а при наличии отдаленных метастазов в виде поражения паховых лимфатических узлов — 80 % ($p = 0,472$).

Выводы. У тщательно отобранных пациенток с изолированным рецидивом РЭ, в т. ч. и при лимфогенном пути распространения, стоит рассматривать хирургическое вмешательство как этап комбинированного лечения, который значимо улучшает выживаемость больных. Необходимы дальнейшие исследования для выработки четких показаний к хирургическому лечению рецидивов РЭ.

Ключевые слова: рак эндометрия, вариант рецидивирования, изолированный рецидив, лимфатический рецидив, хирургическое лечение, циторедуктивная операция

SURGICAL TREATMENT FOR ISOLATED RECURRENCES OF ENDOMETRIAL CANCER

E. A. Mustafina, R. I. Knyazev, A. S. Shevchuyk, E. A. Malysheva

Federal State Budgetary Institution "N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology"
of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Introduction. Treatment of recurrent endometrial cancer (EC) is a compelling clinical issue in gynecologic oncology. The choice of optimal treatment for such patients depends on the localization of recurrent tumor, its volume, as well as on the nature of previous treatment and a patient's functional status. Indications for surgical intervention for recurrent endometrial cancer are not distinctly specified.

Objective of the study: To analyze clinical and morphological characteristics and outcomes of the treatment of patients with isolated recurrence of endometrial cancer (EC) who underwent surgical intervention.

Materials and Methods. Medical records of 35 patients with isolated recurrence of endometrial cancer of various localizations, who had undergone surgical intervention at Department of Gynecologic Oncology at N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology for the period from 2018 to 2023 were analyzed retrospectively. All patients were divided into three groups based on the type of recurrence: lymphogenous — 18 (51 %), local — 7 (20 %), peritoneal — 10 (29 %).

Results. The median overall survival was 63 months. The 3-year and 5-year overall survival (OS) rates in the entire group of patients with local recurrence of endometrial cancer (EC) were 80 % and 75 %. The assessment of long-term outcomes of surgical treatment of patients based on the type of recurrence revealed that 3-year survival in the group of lymphogenous tumor spread was 77 %, in the cohort of local recurrence — 67 %, and in the group of peritoneal spread — 90 % ($p > 0,05$). Patients with lymphogenous recurrence of endometrial cancer (EC) were analyzed separately on the basis of the localization of the affected lymph nodes: the rate of 3-year overall survival (OS) in patients with metastatic lesion of para-aortic lymph nodes made up 41 %, pelvic lymph nodes — 100 %, pelvic and para-aortic — 100 %, and in the presence of distant metastases manifested as the lesion of inguinal lymph nodes — 80 % ($p = 0,472$).

Conclusions. Surgical intervention, when incorporated into a comprehensive treatment plan, should be considered for carefully selected patients with isolated recurrent endometrial cancer (EC), including those with lymphogenous spread, as it significantly enhances patient survival. More research is required to establish clear guidelines on the surgical treatment of recurrent endometrial cancer (EC).

Keywords: endometrial cancer; type of recurrence, isolated recurrence, lymphatic recurrence, surgical treatment, cytoreductive operation

Введение

Рак эндометрия (РЭ) является ведущей онкологической патологией у женского населения в развитых странах [1]. В Российской Федерации это третья по распространенности злокачественная опухоль среди женщин (8 %), при этом в 2023 г. зарегистрированы 29 233 новых случаев заболевания [2]. Результаты лечения таких больных относительно благоприятные: пятилетняя общая выживаемость (ОВ) составляет 76 % для всех стадий заболевания, а пятилетняя ОВ достигает 92 % при I стадии [1, 3]. Но, несмотря на оптимальное хирургическое и при необходимости адъювантное лечение, при ранних стадиях РЭ и опухолях низкой степени злокачественности рецидивы возникают у 10–20 % пациенток, а при поздних стадиях РЭ и опухолях высокой степени злокачественности частота возникновения рецидивов увеличивается до 50 % [4, 5, 6]. Прогноз у таких пациенток неблагопри-

ятный, медиана выживаемости, по данным разных авторов, не превышает 18 месяцев [6].

Оптимальное лечение больных с рецидивирующим РЭ остается сложной задачей и зависит от варианта распространения опухоли, локализации неоплазии, количества опухолевых узлов, а также от ранее проведенного лечения. Рецидивы РЭ в зависимости от их локализации представлены гетерогенными группами больных.

A. Mariani с соавторами в 2004 г. предложили, а впоследствии V. Zanfagnin и F. Leege использовали классификацию рецидивов РЭ в зависимости от варианта распространения опухоли: местный (малый таз), лимфогенный, перитонеальный и гематогенный. Местное рецидивирование РЭ определяется как распространение опухолевого процесса на анатомические структуры, расположенные в малом тазу (рис. 1) [6, 7, 8]. На наш взгляд, эта классификация в полной мере отражает особенности течения рецидивов



Рис. 1. Классификация рецидивов РЭ в зависимости от варианта распространения опухоли

РЭ и может быть использована при определении тактики лечения.

На протяжении многих лет в лечении рецидивов РЭ преимущественно использовались лекарственная и/или лучевая терапия. Хирургическое лечение применялось относительно редко, в основном в виде экзентерации таза у больных с центральным тазовым рецидивом РЭ после проведенной ранее лучевой терапии [9, 10]. За последнее время появилась тенденция к выполнению циторедуктивных хирургических вмешательств у тщательно отобранных пациентов с прогрессированием РЭ в сочетании с адъювантной химио- или радиотерапией, однако показания к хирургическому лечению четко не сформулированы [11, 12, 13]. Крупные проспективные или рандомизированные клинические исследования, посвященные этой проблеме, не проводились, в литературе представлены в основном работы, характеризующие ретроспективную оценку небольших групп больных [5, 14, 15].

Задачей настоящего исследования был анализ клиничко-патоморфологических характеристик пациенток с рецидивом РЭ, классифицированных по варианту распространения опухоли. Кроме того, изучены онкологические результаты лечения с использованием циторедуктивной хирургии в зависимости от локализации и типа рецидива.

Цель исследования: проанализировать клиничко-морфологические характеристики и онкологические результаты лечения больных с рецидивом РЭ.

Материалы и методы

В исследовании ретроспективно проанализированы 35 историй болезни пациенток с изолированным рецидивом РЭ различной локализации, которым было проведено хирургическое вмешательство в отделении онкогинекологии НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина с 2018 по 2023 г.

Диагноз рецидива РЭ устанавливался на основании результатов мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием или ПЭТ-КТ. При возможности безопасно произвести биопсию новооб-

разования выполнялась гистологическая или цитологическая верификация рецидива опухоли. Решение о хирургическом вмешательстве принималось на мультидисциплинарном консилиуме. В ряде случаев операция начиналась с диагностической лапароскопии для исключения канцероматоза брюшины, при обнаружении которого больная направлялась на лекарственную терапию. Всем пациенткам операция выполнена лапаротомным доступом. Учитывая гетерогенность групп больных по локализации рецидивной опухоли, объем хирургического вмешательства варьировал от удаления отдельных опухолевых узлов в брюшной полости и экстирпации культи влагалища до резекции или удаления смежных органов, резекции магистральных сосудов с их протезированием. Проведен анализ и сравнение клиничко-морфологических характеристик, а также результатов лечения больных с рецидивом РЭ с применением циторедуктивной операции. Рассчитана медиана времени до первого и второго прогрессирования. Конечной точкой в исследовании являлась общая выживаемость (ОВ) в исследуемых группах больных.

Анализ клинических характеристик проводился в стандартной программе Microsoft Office Excel (2016), для обработки информации использовались методы описательной статистики. Функция выживаемости и кумулятивная вероятность анализируемого события рассчитана по методу Каплана — Майера. Сравнение функции выживаемости выполняли при помощи критерия Log Rank. Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

Мы идентифицировали и включили в анализ данные 35 пациенток, прооперированных по поводу изолированного рецидива РЭ. Стоит отметить, что первичное лечение РЭ у 25 (71 %) больных проведено в других онкологических стационарах, а 10 (29 %) пациенток проходили лечение в НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина. Все пациентки разделены на три группы в соответствии с вариантом рецидивирования РЭ: лимфогенный, местный и перитонеальный (табл. 1). Больные с гематогенным вариантом рецидивного распространения РЭ в данное исследование не включены.

Таблица 1

**Варианты рецидивирования у больных РЭ, получивших хирургическое лечение
в НМИЦО им. Н. Н. Блохина с 2018 по 2023 г.**

Рецидивы рака тела матки	Вариант рецидивирования	Количество пациенток
35 пациенток (100 %)	Лимфогенный (парааортальные, тазовые, паховые лимфоузлы)	18 (51 %)
	Местный (культия влагалища, малый таз)	7 (20 %)
	Перитонеальный (брюшина, большой сальник, передняя брюшная стенка)	10 (29 %)

Изучены клинико-морфологические характеристики пациенток с рецидивом РЭ в общей и в выделенных группах больных в зависимости от варианта рецидивирования (табл. 2).

Медиана возраста больных составила 64 (57–69) года и статистически значимо не различалась в исследуемых группах. Нельзя не отметить, что рецидив РЭ был диагностирован у 27 (77 %) пациенток с начальными I–II стадиями заболевания. Также у подавляющего большинства больных (27 (77 %)) определялся эндометриоидный гистологический тип аденокарциномы. Редкие агрессивные морфологиче-

ские формы опухоли зарегистрированы в 23 % случаев, что особенно обращает на себя внимание в группе лимфогенного рецидивирования — шесть (33 %) пациенток. Среди всей когорты больных с рецидивом РЭ определялась преимущественно (43 %) низкая степень дифференцировки (G3) опухоли. Такой классический неблагоприятный фактор прогноза развития рецидива РЭ, как глубина инвазии опухоли в миометрий более S, зафиксирована у 17 (49 %) больных в общей группе. Наличие инвазии первичной опухоли в лимфоваскулярное пространство имело место у 12 (34 %) больных РЭ.

Таблица 2

**Характеристика больных с рецидивом РЭ и первичной опухоли
в зависимости от варианта рецидивирования**

Характеристики пациента и первичной опухоли		Вся группа n = 35	Группа перитонеального рецидивирования n = 10	Группа местного рецидивирования n = 7	Группа лимфогенного рецидивирования n = 18
Возраст (лет)		64 (57–69)	63 (61–73)	68 (61–73)	64 (54–69)
Стадия заболевания	I–II	27 (77 %)	8 (80 %)	6 (86 %)	13 (72 %)
	III–IV	8 (23 %)	2 (20 %)	1 (14 %)	5 (28 %)
Гистологическая форма опухоли	Эндометриоидная	27 (77 %)	9 (90 %)	6 (86 %)	12 (67 %)
	Серозная	6 (17 %)	1 (10 %)	1 (14 %)	4 (22 %)
	Светло клеточная	2 (6 %)	—	—	2 (11 %)
Степень дифференцировки опухоли	G1	7 (20 %)	3 (30 %)	1 (14 %)	3 (17 %)
	G2	13 (37 %)	3 (30 %)	3 (43 %)	7 (39 %)
	G3	15 (43 %)	4 (40 %)	3 (43 %)	8 (44 %)
Глубина инвазии опухоли в миометрий	Менее 1/2	18 (51 %)	5 (50 %)	4 (57 %)	9 (50 %)
	Более 1/2	13 (37 %)	3 (30 %)	2 (29 %)	8 (44 %)
	До серозы	4 (12 %)	2 (20 %)	1 (14 %)	1 (6 %)
Поражение шейки матки		6 (17 %)	1 (10 %)	1 (14 %)	4 (22 %)
Вовлечение придатков матки		7 (20 %)	2 (20 %)	1 (14 %)	4 (22 %)
Наличие LVSI		12 (34 %)	4 (40 %)	2 (29 %)	6 (33 %)
Метастатическое поражение л/у		4 (11 %)	1 (10 %)	—	3 (17 %)

Таблица 3

**Характеристика первичного лечения больных с рецидивом РЭ
в зависимости от варианта рецидивирования**

Характеристики первичного лечения		Вся группа <i>n</i> = 35	Группа перитонеального рецидивирования <i>n</i> = 10	Группа местного рецидивирования <i>n</i> = 7	Группа лимфогенного рецидивирования <i>n</i> = 18
Объем хирургического вмешательства	ЭМП	15 (43 %)	5 (50 %)	1 (14 %)	9 (50 %)
	ЭМП+ТЛАЭ	14 (40 %)	4 (40 %)	6 (86 %)	4 (22 %)
	ЭМП+ТЛАЭ+ ПЛАЭ	6 (17 %)	1 (10 %)	—	5 (28 %)
Адьювантное лечение	ЛТ	8 (23 %)	2 (20 %)	1 (14 %)	5 (28 %)
	ХТ	7 (20 %)	2 (20 %)	2 (29 %)	3 (16 %)
	ЛТ+ХТ	5 (14 %)	2 (20 %)	—	3 (16 %)
	Наблюдение	15 (43 %)	4 (40 %)	4 (57 %)	7 (40 %)

ЭМП — экстирпация матки с придатками, ТЛАЭ — тазовая лимфаденэктомия, ПЛАЭ — парааортальная лимфаденэктомия, ХТ — химиотерапия, ЛТ — лучевая терапия.

В таблице 3 продемонстрированы объемы хирургического вмешательства и виды адьювантной терапии при первичном лечении РЭ в исследуемой группе больных. Экстирпация матки с придатками (ЭМП) проведена 15 (43 %) больным, экстирпация матки с придатками с тазовой лимфаденэктомией (ЭМП+ТЛАЭ) — 14 (40 %), и у шести (17 %) дополнительно выполнена парааортальная лимфаденэктомия (ПЛАЭ). Отметим, что, согласно решению консилиума в онкодиспансерах по месту жительства, практически у половины пациенток — 15 (43 %) адьювантное лечение РЭ после хирургического вмешательства не проводилось.

Медиана времени до первого рецидива составила 16 (9–25) месяцев. Несмотря на отличия в сроке до рецидива в зависимости от варианта прогрессирования в пользу группы местного распространения (22 (12–25) месяца), статистически значимой разницы между последними не выявлено ($p = 0,322$) (табл. 4). Среднее время операции в исследуемой группе составило 158 (60–480) мин, также средний объем кровопотери соответствовал 391 (20–7500) мл.

Медиана времени до первого рецидива составила 16 (9–25) месяцев. Несмотря на отличия в сроке до рецидива в зависимости от варианта прогрессирования в пользу группы местного распространения (22 (12–25) месяца), статистически значимой разницы между последними не выявлено ($p = 0,322$) (табл. 4). Среднее время операции в исследуемой группе составило 158 (60–480) мин, также средний объем кровопотери соответствовал 391 (20–7500) мл.

Таблица 4

**Клиническая характеристика рецидивов РЭ и их лечения
в зависимости от варианта распространения**

Характеристики течения заболевания и лечения	Вся группа <i>n</i> = 35	Группа перитонеального рецидивирования <i>n</i> = 10	Группа местного рецидивирования <i>n</i> = 7	Группа лимфогенного рецидивирования <i>n</i> = 18
Медиана времени до R1 (мес.) $p = 0,322$	16 (9–25)	11 (8–21)	22 (12–25)	17 (13–28)
Среднее время операции (мин)	158 (60–480)	117 (45–270)	154 (60–270)	165 (120–480)
Средняя кровопотеря (мл)	391 (20–7 500)	149 (20–500)	200 (50–500)	604 (50–7 500)
Осложнения по Clavien-Dindo	II ст. 17%, V ст. 2,9%	II ст. 10%	II ст. 14%,	II ст. 33%, V ст. 5,6%
Средний койко/день	8,4	7,2	6,2	9,2
Адьювантное лечение R1	НаблЛ, ХТ/26, ХТ+ЛТ/3, ЛТ/3, ГТ/1	ХТ/9 б. ЛТ/1 б.	ГТ/1, ЛТ/2, ХТ/4	НаблЛ, ХТ/13, ХТ+ЛТ/3
Медиана времени до R2 (мес.) $p = 0,778$	28 (14–43)	30 (17–43)	18 (14–29)	24 (14–50)

Набл. — наблюдение, ХТ — химиотерапия, ЛТ — лучевая терапия, ГТ — гормонотерапия.

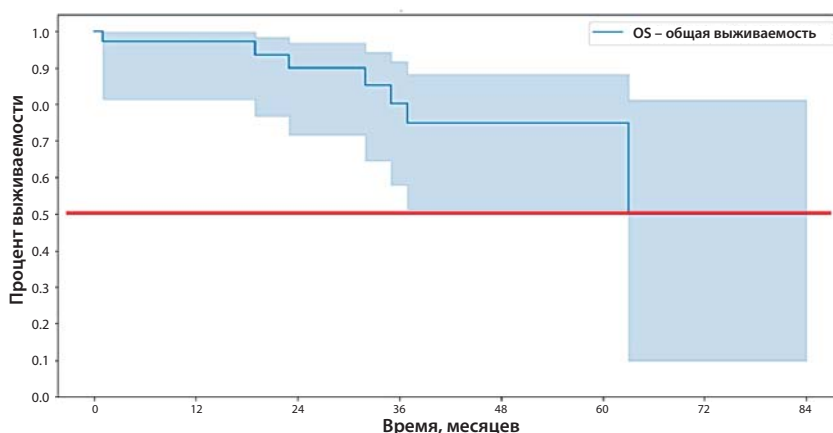


Рис. 2. ОВ пациентов с рецидивом РЭ, прошедших хирургическое лечение

При этом максимальная средняя длительность операции и максимальный объем кровопотери отмечен в когорте лимфогенного распространения.

Осложнения развились у семи (20 %) пациенток, которые в основном относились к II степени по Clavien-Dindo. Наиболее часто осложнения отмечались в группе лимфогенного рецидивирования: II степени — 33 %, V степени — 5,6 % (одна пациентка умерла от тромбоэмболии легочной артерии в послеоперационном периоде). Средняя длительность пребывания в стационаре составила 8,4 дня. Все больные рецидивным РЭ после повторной циторедуктивной операции получили адъювантную терапию.

Медиана времени до второго рецидива РЭ в общей группе больных составила 28 (14–43) месяцев, при этом статистически значимой разницы по этому показателю при различных вариантах рецидивирования выявлено не было ($p = 0,778$) (табл. 4).

Минимальный срок наблюдения за больными после возникновения первого рецидива РЭ в нашем исследовании составил 13 месяцев, а максимальный период 81 месяц. Анализ отдаленных результатов хирургического лечения показал, что медиана ОВ составила 63 месяца. Показатели однолетней, трехлетней и пятилетней ОВ в общей группе больных с рецидивом РЭ соответствовали 97, 80 и 75 % (рис. 2).

Дополнительно проведен сравнительный анализ отдаленных результатов хирургического лечения в выделенных группах пациенток в зависимости от варианта рецидивирования РЭ. Получены следующие результаты: трехлетняя выживаемость в группе местных рецидивов опухоли составила 67 %, лимфогенных — 77 %, а при перитонеальной модели распространения — 90 %. Показатели ОВ статистически значимо не различались ($p > 0,05$) (рис. 3). Относительно высокие показатели выживаемости в группе перитонеального распространения,

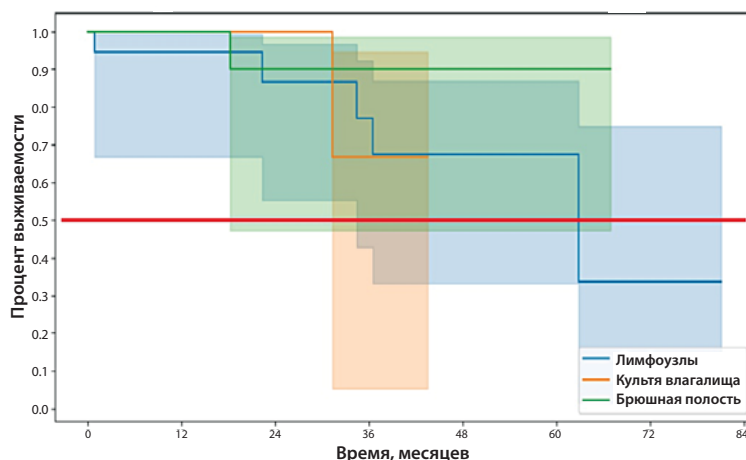


Рис. 3. ОВ пациентов с рецидивом РЭ, прошедших хирургическое лечение, в зависимости от варианта рецидивирования

Таблица 5

Характеристика пациенток с изолированным парааортальным рецидивом РЭ

Б-ная	Возраст	Объем операции	Операция в НМИЦ им. Н. Н. Блохина	Стадия	Морфология	Адьювантное лечение	Время до R1 (мес.)
1	64	ЭМП+ТЛАЭ	Да	Ib	Энд. G2	Контроль	18
2	63	ЭМП+ТЛАЭ+ ПЛАЭ	Да	Ia	Энд. G3	Л/Т Брахи	13
3	65	ЭМП+ТЛАЭ	Нет	Ib	Энд. G2	Л/Т Брахи	34
4	72	ЭМП+ТЛАЭ+ ПЛАЭ	Нет	Шс	Сер03.G 3	х/т	12
5	52	ЭМП	Нет	Ib	Энд. G3	л/тдлт	9
6	58	ЭМП	Нет	Ia	Энд. G2	Л/Т Брахи	52

ЭМП — экстирпация матки с придатками, ТЛАЭ — тазовая лимфаденэктомия, ПЛАЭ — парааортальная лимфаденэктомия, ХТ — химиотерапия, ЛТ — лучевая терапия, ДЛТ — дистанционная лучевая терапия, Брахи — брахитерапия.

возможно, связаны с тем, что пациентки проходили строгий отбор на хирургическое лечение, включая диагностическую лапароскопию.

Изолированное рецидивное поражение лимфатических узлов является нередким проявлением прогрессирования РЭ. Нам представилось интересным проанализировать отдельно группу больных с лимфогенным типом рецидивирования РЭ с учетом локализации пораженных лимфатических узлов. Метастатическое поражение парааортальных лимфоузлов выявлено у шести (33 %) пациенток, тазовых лимфатических узлов — у трех (17 %). В четырех (22 %) случаях имело место сочетание метастазов в тазовых и парааортальных лимфатических узлах, у пяти (28 %) пациенток выявлено поражение паховых лимфоузлов. Прицельно проанализированы морфологические характеристики первичной опухоли и первоначальное лечение у данной когорты пациенток, каких-либо статистически значимых отличительных особенностей в зависимости от локализации пораженных лимфатических узлов мы не получили.

Медиана времени до первого рецидива РЭ в общей группе изолированного рецидивного поражения лимфатических узлов составила 17 (13–28) месяцев, а медиана времени до второго рецидива РЭ — 24 (14–50) месяца. Статистически значимой разницы в сроках до очередного рецидива между выделенными группами больных в зависимости от локализации метастатически измененных лимфатических узлов не выявлено.

В связи с редкостью изолированного рецидивного поражения парааортальных лимфатических узлов при РЭ нами прицельно проанализированы шесть (100 %) таких пациенток. Клинико-морфологические характеристики данных больных при первичном лечении и при прогрессировании заболевания представлены в таблицах 5 и 6. Медиана времени до первого рецидива в рассматриваемой когорте больных составила 15 (9–52) мес. Гистологический тип первичной опухоли представлен умеренно, и низкодифференцированной эндометриоидной аденокарциномой — пять (83 %) больных и серозной аденокарциномой — одна (17 %) пациентка.

Заслуживает внимания локализация метастатически измененных лимфатических узлов. Последние определялись в основном в парааортальной зоне, в меньшей степени в сочетании с паракавальным расположением. Размер лимфоузлов варьировал от 17 до 65 мм. У четырех (67 %) пациенток проведена полная повторная циторедукция. Все больные получили адьювантную ХТ и в настоящее время живы без прогрессирования. Следует отметить, что одной из пациенток проведена интраоперационная лучевая терапия (ИОЛТ) на ложе удаленной опухоли с последующей ХТ. Заслуживает внимания тот факт, что у одной больной операция была закончена с макроскопически определяемой остаточной опухолью на аорте до 2 см, а у другой — с микроскопическим положительным краем резекции в стенке резецированной аорты и правой общей подвздошной артерии. Несмотря на проведенную адьювантную ХТ, у обеих

Таблица 6

Характеристика пациенток с изолированным парааортальным рецидивом РЭ

Больная	Возраст (лет)	ЕСОГ	Диагностика	Размер опухоли (мм)	Операция	Время операции (мин)	Кровоточивость интраоперационная (мл)	Осложнения	Адъювантное лечение	Месяцы без рец.	Статус пациентки в настоящее время
1	66	1	ПЭТ-ЮГ	17×10 НПВ, 50×30 А	ПЛАЭ (R1 macro)	120	20	Нет	ХТ+ЛТ	15	Умерла от прогресс.
2	65	0	КТ	40×30 А	ПЛАЭ	120	20	Тромбоз вен н/к	ХТ	48	Жива без рец.
3	68	0	ПЭТ-КТ	16×14 А	ПЛАЭ	150	100	Нет	ХТ	30	Жива без рец.
4	74	1	КТ	43×24 НПВ, 33×20 А	ПЛАЭ, УНПВ, ИОЛТ	240	200	Тромбоз вен н/к	ИОЛТ+ХТ	18	Жива без рец.
5	53	0	ПЭТ-КТ	29×19 А	ПЛАЭ	150	100	Нет	ХТ	34	Жива без рец.
6	63	2	КТ, МРТ	65×50 А	ПЛАЭ, РА, РОППА, протез, (R1 micro)	480	7000	нет	ХТ	14	Умерла от прогресс.

А — аорта, НПВ — нижняя полая вена, ГЛЭА — парааортальная лимфаденоэктомия, УНПВ — ушивание дефекта НПВ, ИОЛТ — интраоперационная лучевая терапия, РОППА — резекция общей правой подвздошной артерии.

больных возник повторный рецидив через 14 и 15 месяцев соответственно, и от прогрессирования заболевания пациентки умерли.

Изучены онкологические результаты лечения пациенток с изолированным лимфатическим рецидивом РЭ. Максимальный период наблюдения в нашем исследовании — 81 месяц. Медиана ОВ составила 63 месяца. Показатели одолетней ОВ соответствовали 94 %, трехлетней ОВ — 77 %, пятилетней ОВ — 67 % (рис. 4).

Дополнительно проведен сравнительный анализ отдаленных результатов лечения в выделенных группах пациенток в зависимости от локализации изолированного лимфогенного рецидива РЭ. Получены следующие результаты: трехлетняя ОВ в группе с поражением парааортальных лимфатических узлов составила 41 %, в когорте с метастатически измененными тазовыми лимфатическими узлами — 100 %, в группе множественных лимфатических узлов — 100 %, а в когорте больных с опухолевыми измененными паховыми лимфатическими узлами — 80 % (рис. 5). Статистически значимых различий в показателях выживаемости не выявлено ($p = 0,472$). Невысокие показатели выживаемости в группе больных с метастазами в парааортальных лимфатических узлах объясняются, возможно, тем, что в данной когорте были две пациентки с макроскопически и микроскопически резидуальной опухолью. Последнее доказывает важность выполнения полной циторедукции с микроскопически отрицательными краями резекции.

Обсуждение

Лечение рецидивов РЭ является значимой клинической проблемой в онкогинекологии. Публикации в отечественной литературе по данной тематике крайне ограничены, описаны отдельные клинические случаи хирургического лечения рецидивов РЭ. Ограничениями нашего исследования, как и многих других современных работ, являлись ретроспективный характер, сравнительно небольшое количество пациенток, гетерогенность изучаемых групп из-за разнообразия локализаций поражения, отсутствие группы сравнения без хирургического лечения.

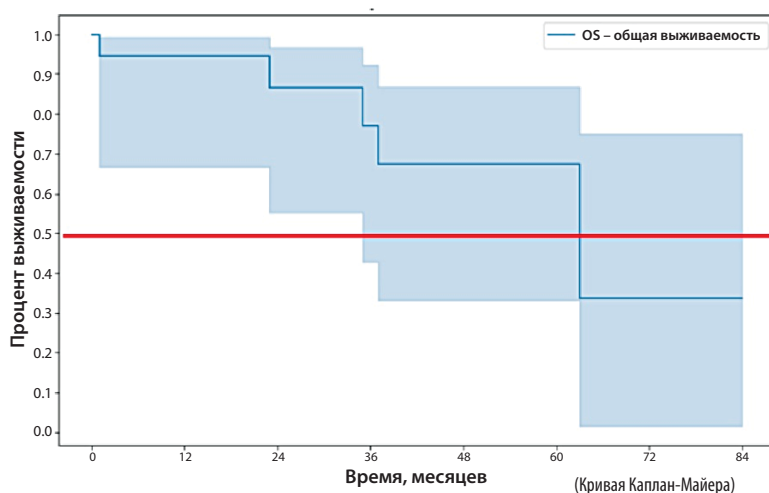


Рис. 4. *ОВ пациенток с изолированным рецидивом РЭ в лимфатических узлах, прошедших хирургическое лечение*

В нашей работе за шесть лет выявлено только 35 пациенток с рецидивом РЭ, которые прошли строгий отбор на хирургическое лечение. В анализ включены только изолированные рецидивы РЭ. Более 85 % рецидивов РЭ развились в течение двух лет после первичного лечения. Медиана времени до первого рецидива заболевания составила 16 месяцев (9–25). Наши данные согласуются с результатами, полученными F. Legge и соавторами (2020) — 12 месяцев до прогрессирования заболевания. Медиана пострецидивной выживаемости в этом исследовании составила 21 месяц [8]. При сравнении с результатами других авторов существуют различия в показателях пострецидивной выживаемости пациенток. Так, A. Shikama (2019)

представил итоги хирургического лечения 29 больных с рецидивом РЭ, где медиана ОВ составила 43 месяца [16].

В нашей когорте больных с изолированным рецидивом РЭ мы отметили сходные результаты. Медиана ОВ в нашем исследовании составила 63 месяца. В общей группе пациенток трехлетняя ОВ достигла 80 %, а пятилетняя ОВ — 75 %. Представленные нами показатели согласуются с итогами наблюдений A. Briscou (2018), O. Lobna и соавторов (2019), где трехлетняя ОВ составила 41–74 %, пятилетняя ОВ — 31–62 % [17, 18].

В ряде современных иностранных исследований выявлена разница в выживаемости больных в зависимости от варианта рецидивирования при

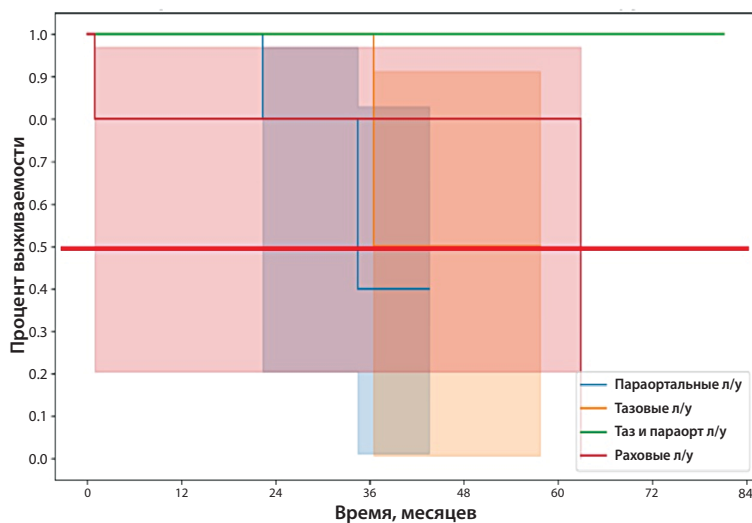


Рис. 5. *ОВ пациенток с рецидивом РЭ в лимфатических узлах, прошедших хирургическое лечение, в зависимости от локализации опухоли*

РЭ [8, 12, 17, 18, 19, 20]. Потенциально излечимы пациентки с единичным рецидивом, локализованным в малом тазу, трехлетняя ОВ достигает 73–78 % [12, 21, 22, 23]. Наши итоги лечения согласуются с представленными выше результатами, трехлетняя ОВ в группе местного рецидивирования составила 67 %.

По наблюдениям части авторов при местном варианте рецидивирования выполняются операции различного объема: от иссечения или резекции опухоли, вплоть до экзентерации таза. Необходимо учитывать при этом возможные послеоперационные осложнения после экзентерации таза [24, 25], частота которых может достигать 38–65 %, и их влияние на качество жизни больных, сроки начала необходимого адъювантного лечения [22]. В нашем исследовании ни у одной из семи пациенток экзентерация таза не проводилась, выполняли циторедуктивную операцию. Как показали отдаленные результаты лечения в данной когорте больных (трехлетняя ОВ — 67 %), такой объем хирургического вмешательства в комбинации с адъювантной терапией вполне правомочен и отвечает онкологической безопасности.

Г. Legge с соавторами (2020) продемонстрировали, что при многофакторном анализе больные с изолированными лимфогенными рецидивами имели лучшие показатели выживаемости [8]. Этот результат согласуется с нашими наблюдениями: трехлетняя ОВ в группе лимфогенной модели рецидивирования РЭ достигла 77 %.

В своей работе А. Paradia (2015) и ряд других авторов сообщают о том, что пациентки с перитонеальным вариантом рецидивирования РЭ имели неблагоприятный прогноз, пятилетние показатели ОВ и БРВ при полной циторедуктивной операции составили 60 и 42 % соответственно [12, 17]. В нашей работе трехлетняя ОВ при перитонеальном пути рецидивирования РЭ значительно выше и составила 90 %. Такое отличие в представленных результатах, вероятнее всего, связано с более тщательным отбором больных на хирургическое вмешательство.

Целесообразность проведения повторного радикального хирургического вмешательства при рецидивирующем РЭ связана с определенными критериями отбора больных, ключевым из которых является изолированный характер

опухолевого поражения [8, 23, 26]. Dhanis с соавторами в 2022 г. описали ряд факторов, влияющих на полноту циторедукции: единичный очаг поражения, рецидив в области малого таза, олигометастатическое опухолевое поражение, размер опухоли менее 6 см, удовлетворительный функциональный статус пациентки ECOG 0–1, длительный интервал после первичного лечения РЭ, потенциальная резектабельность неоплазии с отрицательным краем резекции [6, 12, 20, 23, 27]. В нашем исследовании мы руководствовались схожими критериями отбора пациенток на повторную операцию, что, вероятно, положительно повлияло на результаты лечения.

В ряде работ продемонстрировано значительное улучшение ОВ и БРВ у пациенток, которым проводилась полная циторедуктивная операция, по сравнению с больными, получавшими консервативное специфическое лечение рецидивирующего РЭ [8, 20, 22, 23]. А. Shikama с соавторами (2019) представили итоги своей работы, где медиана ОВ достигла 68 месяцев после полной циторедуктивной операции и 20 месяцев после хирургического вмешательства с остаточной опухолью. В группе больных без хирургического лечения медиана ОВ составила только 18 месяцев [16]. Таким образом, полученные нами результаты согласуются с итогами вышеприведенных наблюдений. Однако необходимы дополнительные проспективные исследования для сравнительного изучения результатов лечения рецидивного РЭ в зависимости от вида проведенной терапии.

В других исследованиях показано, что изолированный рецидив в лимфатических узлах — редкое явление при РЭ, в литературе имеются противоречивые немногочисленные данные об онкологических исходах у таких пациенток. Это может быть связано с неоднородностью исследуемых групп больных в зависимости от анатомического расположения пораженных лимфатических узлов [15, 17, 19]. I. Capasso и соавторы в 2023 г. продемонстрировали, что односторонний лимфогенный рецидив развился у 1,6 % больных РЭ. Изолированные рецидивы в исследовании классифицировались на группы парааортальных, тазовых, множественных и отдаленных (паховые, надключичные, подмышечные)

лимфатических узлов. Медиана БРВ в данной работе достигла 24 месяца и существенно не различалась между выделенными группами. Трехлетняя ОВ в группе больных с поражением парааортальных лимфатических узлов — 61 %, тазовых — 39 %, множественных — 28 % и отдаленных — 51 % [28]. Анализируя итоги нашей работы в контексте предыдущего наблюдения, заметим, что результаты лечения аналогичных групп больных противоречивы. Медиана времени до повторного рецидива в нашем исследовании достигала 24 месяцев. Трехлетняя ОВ в группе больных с метастазами в парааортальных лимфатических узлах составила 41 %, тазовых — 100 %, множественных — 100 %, отдаленных (паховых) — 80 %.

Изолированное рецидивное поражение парааортальных лимфатических узлов встречается редко — до 1–6 % [28, 29, 30]. Исследователи из Японии за 31 год наблюдений выявили 19 (0,8 %) пациенток с изолированным парааортальным лимфогенным рецидивом РЭ, при этом только 10 больным проведена операция. Пятилетняя ОВ в этой группе составила 56 % [30]. В ряде работ демонстрируется, что ОВ пациенток, перенесших циторедуктивную операцию в сочетании с адъювантной терапией, значительно выше (трехлетняя ОВ 62 %), чем у больных, которым операция не проводилась (трехлетняя ОВ 35 %) [10, 28, 29, 30, 31].

Итоги нашей работы соответствуют представленным данным — всего шесть аналогичных больных выявлено за 6 лет наблюдения. Медиана времени до повторного рецидива составила 21 месяц, а трехлетняя ОВ — 41,1 %.

Более низкие показатели ОВ в нашем исследовании объясняются небольшой по численности группой и наличием двух больных с макро- и микроскопической остаточной опухолью после хирургического вмешательства. Таким образом, учитывая преимущество выполнения полной циторедукции, К. Kato (2015) считает, что в таких клинических ситуациях нужна более агрессивная хирургия с резекцией магистральных сосудов и их протезированием [32]. Вместе с тем внедрение в практику интраоперационной лучевой терапии (ИОЛТ) может благоприятно влиять на отдаленные результаты лечения у когорты пациенток с остаточной опухолью. При комбинированном использовании хирургического метода и ИОЛТ пятилетняя ОВ даже у больных с микроскопически определяемой остаточной опухолью достигает 47 % [33]. Аналогичная тенденция наблюдается и в нашей работе, где пролеченная с использованием ИОЛТ пациентка с изолированным рецидивом РЭ в парааортальных лимфатических узлах жива 18 месяцев без прогрессирования заболевания.

Вывод

Таким образом, у тщательно отобранных пациенток с изолированным рецидивом РЭ, в т. ч. и при лимфогенном варианте распространения, стоит рассматривать хирургическое вмешательство как этап комбинированного лечения, который может значительно улучшить выживаемость больных. Требуются проспективные исследования на значимом количестве больных для выработки четких показаний к хирургическому лечению рецидива РЭ.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Siegel r.l., Miller k.d., Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin. 2020 Jan;70(1):7–30. doi: 10.3322/caac.21590.
2. Каприн А. Д., Старинский В. В., Шахзадова А. О. Состояние онкологической помощи населению России в 2024 году. — Москва: МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2025 — 4 с.
3. UK CR, Uterine cancer statistics, 2023. — 245 с.
4. Creutzberg C. L., Nout R. A., Lybeert M. L., Wárlám-Rodenhuis C. C., Jobsen J. J., Mens JW, et al.; PORTEC Study Group. Fifteen-year radiotherapy outcomes of the randomized PORTEC-1 trial for endometrial carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011; p8. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.04.013.
5. Colombo N., Creutzberg C., Amant F., et al; “ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up.” Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology vol. 27,1 (2016): 16–41. doi:10.1093/annonc/mdv484.

6. Zanfagnin V., Ferrero A., Biglia N., et al. The role of surgery in recurrent endometrial cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2016;16(7):741–50. doi: 10.1080/14737140.2016.1190650.
7. Mariani A., Dowdy S. C., Keeney G. L., et al. High-risk endometrial cancer subgroups: candidates for target-based adjuvant therapy *Gynecologic Oncology* 95; 2004: 120–126 <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2004.06.042>.
8. Legge F., Restaino S., Leone L., et al. Clinical outcome of recurrent endometrial cancer: analysis of post-relapse survival by pattern of recurrence and secondary treatment *Int J Gynecol Cancer* 2020 Feb;30(2):193–200. doi: 10.1136/ijgc-2019-000822.
9. Khoury-Collado F., Einstein M. H., Bochner B. H., et al., Pelvic exenteration with curative intent for recurrent uterine malignancies, *Gynecol. Oncol.* 124 (1) (2012) 42–47.
10. Barakat R. R., Goldman N. A., Patel D. A., et al. Pelvic exenteration for recurrent endometrial cancer, *Gynecol. Oncol.* 75 (1) (1999) 99–102. doi: 10.1006/gyno.1999.5536.
11. Nagao S., Nishio S., Michimae H., et al. Applicability of the concept of “platinum sensitivity” to recurrent endometrial cancer: The SGSG-012/GOTIC-004/Intergroup study. *Gynecol Oncol* 2013; 131:567–573. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.09.021.
12. Papadia A., Bellati F., Ditto A., et al. Surgical Treatment of Recurrent Endometrial Cancer: Time for a Paradigm Shift. *Ann Surg Oncol* 2015 Dec;22(13):4204–4210. doi: 10.1245/s10434-015-4504-5.
13. Bendifallah S., Ouldamer L., Lavoue V., et al. Patterns of recurrence and outcomes in surgically treated women with endometrial cancer according to ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference risk groups: results from the FRANCOGYN study group *Gynecol Oncol.* 2017; 144:107–12 doi: 10.1016/j.ygyno.2016.10.025
14. Ho J. C., Allen P. K., Jhingran A., et al., Management of nodal recurrences of endometrial cancer with IMRT. *Gynecol Oncol.* 2015 Oct;139(1):40–6. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.07.096.
15. Kılıç F., Kimyon C. G., Akar S., et al. Evaluation of peripheral nodal recurrence in patients with endometrial cancer. *J Turk Ger Gynecol Assoc* 2022; 23:38–50. doi: 10.4274/jtgga.galenos.2021.2021.0072.
16. Shikama A., Minaguchi T., Takao W., et al. Predictors of favorable survival after secondary cytoreductive surgery for recurrent endometrial cancer. *Int J ClinOncol.* 2019., 24(10):1256–1263. doi: 10.1007/s10147-019-01469-z.
17. Bricou A., Bendifallah S., Daix-Moreux M., et al. A proposal for a classification for recurrent endometrial cancer: analysis of a French multicenter database from the FRANCOGYN study group *Int J Gynecol Cancer.* 2018; 28:1278–84 doi:10.1097/IGC.0000000000001296.
18. Ouldamer L., Bendifallah S., Body G., et al. Incidence, patterns and prognosis of first distant recurrence after surgically treated early stage endometrial cancer: Results from the multicentre FRANCOGYN study group. *Eur J Surg Oncol.* 2019 Apr;45(4):672–678. doi: 10.1016/j.ejso.2019.01.011.
19. Мустафина Е. А., Шевчук А. С., Паяниди Ю. Г., [и др.]. Хирургическое лечение рецидивов рака эндометрия // Онкогинекология. — 2024. — № 4. — С. 25–36. DOI 10.52313/22278710_2022_4_25.
20. Dhanis J., Blake D., Rundle S., et al. Cytoreductive surgery in recurrent endometrial cancer: A new paradigm for surgical management? *Surg Oncol.* 2022 Aug; 43:101811. doi: 10.1016/j.suronc.2022.101811.
21. Germanova A., Raspagliesi F., Chiva L., et al. Oncological outcome of surgical management in patients with recurrent uterine cancer-a multicenter retrospective cohort study-CEEGOG EX01 Trial. *Int J Gynecol Cancer.* 2019 May;29(4):711–720. doi: 10.1136/ijgc-2019-000292.
22. Moukarzel L. A., Braxton K. F., Zhou Q. C., et al. Non-exenterative surgical management of recurrent endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2021 Aug;162(2):268–276. doi: 10.1016/j.ygyno.2021.05.020.
23. Shan R. Y., Shi B., Salvage D. Cytoreductive surgery for patients with recurrent endometrial cancer: a retrospective study *BMC Cancer.* 2014; 14 doi:10.1186/1471-2407-14-135
24. Westin S. N., Rallapalli V., Fellman B., et al. Overall survival after pelvic exenteration for gynecologic malignancy. *Gynecol Oncol.* 2014 Sep;134(3):5 46–51. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.06.034.
25. Ang C., Bryant A., Barton D. P., et al. Exenterative surgery for recurrent gynaecological malignancies. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Feb 4;2014 45–51 doi: 10.1002/14651858.
26. Hardarson H. A., Heidemann L. N., de Pont Christensen R. Vaginal vault recurrences of endometrial cancer in non-irradiated patients — Radiotherapy or surgery *Gynecol Oncol Rep.* 2015; 11:26–30 doi: 10.1016/j.gore.2015.01.002
27. Awtrey C. S., Cadungog M. G., Leitao M. M., Surgical resection of recurrent endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2006 Sep;102(3):480–8. doi: 10.1016/j.ygyno.2006.01.007.
28. Capasso I., Garzon S., Kumar S., et al. Prognostic factors in patients with endometrial cancer with isolated lymphatic recurrence. *Int J Gynecol Cancer.* 2023 Aug 7;33(8):1169–1178. doi: 10.1136/ijgc-2023-004435.
29. Nakamura H., Takehara K., Samura O., Mizunoe T. Cytoreductive surgery for isolated para-aortic lymph node recurrence of endometrial cancer: report of four cases and a review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2014;35(5):535–8. PMID: 25423699.

30. Matsuura, M., Takahashi, A., Nomura, H., et al. (2018) Isolated Para-Aortic Nodal Recurrence in Endometrial Cancer. Open Journal of Obstetrics and Gynecology, 8, 669–675. <https://doi.org/10.4236/ojog.2018.87071>.
31. Restaino S., Tortorella L., Dinoi G., et al. Semiquantitative evaluation of lymph-vascular space invasion in patients affected by endometrial cancer: Prognostic and clinical implications. Eur J Cancer. 2021 Jan; 142:29–37. doi: 10.1016/j.ejca.2020.10.011.
32. Kato K., Matsuura M., Takeshima N. Secondary debulking surgery for isolated para-aortic nodal recurrence in endometrial cancer requiring partial resection of the inferior vena cava. Gynecol Oncol. 2015 Dec;139(3):580–1. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.10.011.
33. Dowdy S. C., Mariani A., Cliby W. A. et al. Radical pelvic resection and intraoperative radiation therapy for recurrent endometrial cancer: technique and analysis of outcomes. Gynecol Oncol. 2006; May; 101(2):280–286. doi: 10.1016/j.ygyno.2005.10.018.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мустафина Екатерина Александровна, кандидат медицинских наук, врач-онколог отделения онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское ш., д. 24, e-mail: ekaterina.mustafina.78@mail.ru, ORCID: 0000–0001–5842–6133

Mustafina Ekaterina A., Candidate of Medical Sciences, Oncologist, Department of Oncogynecology, Blokhin National Research Medical Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, 24 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, e-mail: ekaterina.mustafina.78@mail.ru, ORCID: 0000–0001–5842–6133

Князев Ростислав Игоревич, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское ш., д. 24, e-mail: sluwba@mail.ru, ORCID: 0000–0002–6341–0897

Knyazev Rostislav I., Candidate of Medical Sciences, Researcher at the Department of Oncogynecology of the Blokhin National Research Medical Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, 24 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, e-mail: sluwba@mail.ru, ORCID: 0000–0002–6341–0897

Шевчук Алексей Сергеевич, кандидат медицинских наук, заведующий отделением онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское ш., д.24, e-mail: oncogyn@live.ru, ORCID: 0000–0002–9259–4525

Shevchuk Alexey S., Candidate of Medical Sciences, Head of the Oncogynecology Department of the Blokhin National Research Medical Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kashirskoe Shosse, 24, Moscow, 115478, e-mail: oncogyn@live.ru, ORCID: 0000–0002–9259–4525

Мальшеева Екатерина Алексеевна, аспирант отделения онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское ш., д. 24, e-mail: idx.alen@vk.com, ORCID: 0000–0002–5085–3947

Malysheva Ekaterina A., Postgraduate student of the Department of Oncogynecology, Blokhin National Research Medical Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, 24 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, e-mail: idx.alen@vk.com, ORCID: 0000–0002–5085–3947