

# КАРЦИНОСАРКОМА МАТКИ. СТРАТИФИКАЦИЯ ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ

**Д. А. Кадушкин, Ю. Г. Паяниди, Е. В. Артамонова, А. С. Шевчук, К. И. Жордания**  
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

**Цель исследования.** Анализ данных современной отечественной и зарубежной литературы об эффективности различных методов лечения пациенток с карциносаркомой матки.

**Материал и методы.** Обзор составлен из статей отечественных и зарубежных авторов, представленных в Pubmed за последние 10 лет по указанной теме.

**Результаты.** Проведена оценка эффективности оперативного, химиотерапевтического лечения, а также лучевой терапии пациенток с различными стадиями заболевания. Рассмотрены вопросы целесообразности дополнения объема оперативного вмешательства лимфаденэктомией тазовых лимфатических узлов. Проведен анализ частоты рецидивов, сроков выживаемости без прогрессирования, общей пятилетней выживаемости больных карциносаркомой матки в зависимости от методики ведения, а также комбинации различных видов лечения.

**Заключение.** Необходимо продолжить поиск критериев, которые позволят с учетом всех прогностических факторов выбрать оптимальную тактику лечения пациенток с карциносаркомами матки и иметь возможность влиять на прогноз заболевания.

**Ключевые слова:** карциносаркома матки, диагностика, лечение.

## UTERINE CARCINOSARCOMA. STRATIFICATION OF THE TREATMENT STRATEGY

**D. A. Kadushkin, Yu. G. Payanidi, E. V. Artamonova, A. S. Shevchyuk, K. I. Zhordania**  
Federal State Budgetary Institution "N. N. Blokhin Cancer Research Center", Moscow

**Objective of the study** is to carry out an analysis of the data of current Russian and foreign literature on the effectiveness of different strategies of treatment of patients with carcinosarcoma of the uterus.

**Materials and methods.** The review comprises the scholarly articles of Russian and foreign authors on the subject, published in PubMed over the past 10 years.

**Results.** The evaluation of the effectiveness of surgical, chemotherapy, as well as radiation treatment of patients with different stages of the disease. The paper presents the evaluation of feasibility of performing lymphadenectomy of pelvic lymph nodes additionally to the extent of surgical intervention. The analysis of recurrence rate, progression-free survival (PFS), mean survival of patients with uterine carcinosarcoma depending on the strategy of management, as well as on a combination of different types of treatment was carried out.

**Conclusion.** It is necessary to continue the search for criteria which will allow to choose the optimal strategy of treatment of patients with uterine carcinosarcoma based on all prognostic factors and to have the possibility to affect the prognosis of the disease.

**Keywords:** uterine carcinosarcoma, diagnosis, treatment.

Карциносаркома относится к редким злокачественным смешанным мюллеровским опухолям, обязательным признаком которых является сочетание эпителиального и мезенхимального компонентов. Субстратом для возникновения карциносарком является Мюллеров проток — парный канал со сросшейся дистальной частью, образующийся в конце второго месяца

внутриутробного развития из желобков целомиического эпителия, параллельных мезонефрическому протоку. Однако, несмотря на тот факт, что эта опухоль считается редкой (не более 5 % злокачественных новообразований), заболеваемость ею постепенно растет [1].

Карциносаркома в 40–50 % случаев локализуется в матке и вызывает большой интерес

не только в связи со своей необычной гистологической структурой, но и по причине крайне агрессивного клинического течения и неблагоприятного прогноза. По данным различных авторов, пятилетняя выживаемость пациенток с этой разновидностью опухоли матки колеблется от 5,1 до 64,5 %, в зависимости от стадии заболевания.

Эта редкая опухоль, несмотря на двухкомпонентное строение, ранее была отнесена к саркомам, сейчас же, согласно классификации ВОЗ (2014), относится к опухолям эпителиального происхождения. Карциносаркомы принято делить на гомологичный и гетерологичный типы, согласно морфологии мезенхимальной части опухоли. При гомологичном типе опухоли мезенхимальная часть представлена субстратом, типичным для тканей женской репродуктивной системы (лейомиосаркома, фибросаркома и т. д.), при гетерологичном — тканями нетипичного для репродуктивной системы строения (остеосаркома, хондросаркома, липосаркома, рабдосаркома и т. д.).

В гистологических образцах эндометрия пациенток с карциносаркомой только в 33,3 % случаев выявляется саркоматозный компонент опухоли, в то время как эпителиальный компонент обнаруживался практически у всех пациенток (94,4 %) [2]. Кроме того, саркоматозный компонент карциносаркомы значительно чаще выявлялся в гетерологичном типе опухоли, чем в гомологичном ( $p = 0,046$ ), что является фактором, негативно влияющим на выживаемость пациенток. Однако, по мнению других авторов, эпителиальный и саркоматозные компоненты играют одинаково важную роль в прогрессировании опухоли и выживаемости пациенток с карциносаркомой матки.

Карциносаркомы имеют много сходства с аденокарциномами эндометрия, в том числе в отношении факторов риска развития заболевания: ожирение, сахарный диабет, гипертоническая болезнь, малоподвижный образ жизни, злоупотребление алкогольными напитками, отсутствие родов в анамнезе и т. п. Часто связанными этиологическими факторами карциносаркомы являются возраст и расовая принадлежность пациентки, предшествующие

воздействия радиации, а также прием тамоксифена. От 6 % до 26 % женщин с диагностированной карциносаркомой матки ранее принимали тамоксифен.

По данным исследователей, заболеваемость карциносаркомой матки выше у лиц старше 50 лет, а возраст, на момент постановки диагноза, составляет от 62 до 67 лет. Средний возраст больных карциносаркомой составил 68,5–79 лет [3]. Но в последние десятилетия наблюдается омоложение контингента больных с 1,3 % до 3,3 % у пациенток моложе 60 лет. Ежегодная заболеваемость карциносаркомой у пациенток европеоидной расы растет на 1,5 % в год [4].

Карциносаркома матки часто метастазирует в лимфатические узлы, яичники, фаллопиевы трубы и сальник. Из-за агрессивного характера карциносарком от 20 до 40 % пациенток имеют регионарное метастатическое поражение уже при первоначальном обращении за помощью и до 60 % — отдаленные метастазы [5]. Метастазирование карциносаркомы матки наблюдается также в легкие (49 %), брюшину (44 %), кости (17 %) и печень (15 %), щитовидную железу, скелетные мышцы, а также в центральную нервную систему (8 %).

Для карциносарком характерно раннее рецидивирование, более чем у половины пациенток (58 %) пятилетняя безрецидивная выживаемость составляет 34 %, пятилетняя общая выживаемость — 56 %, безрецидивный период — всего 16,4 месяца, а медиана общей выживаемости — 72,0 месяца [6]. Ретроспективный обзор пациенток с карциносаркомой, получавших лечение в период с 2005 по 2019 гг, показал невысокую пятилетнюю общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования для пациенток с I (64,5 % и 51,8 %), II (60,8 % и 57,7 %), III (47,7 % и 45,9 %), IV (5,1 % и 4,1 %) стадиями (FIGO) соответственно [7].

Большинство экспертов считают операцию основным методом лечения ранней и местнораспространенной карциносаркомы. Более того, ретроспективный анализ (с 1984 по 2009 годы) эффективности первичного хирургического лечения прогрессирующего рака тела матки,

в том числе и карциносаркомы, позволяет утверждать, что даже при III–IV стадии карциносаркомы предиктором улучшения общей выживаемости является выполнение первичной циторедуктивной операции [8]. Не следует также забывать, что оценка роли хирургического вмешательства и дальнейшего лечения должна быть индивидуальной, что очень важно для устранения связанных с заболеванием симптомов, клинического статуса пациентки и эффективности терапии. Поэтому первым этапом лечения больных карциносаркомой без отдаленных метастазов целесообразно считать хирургический: тотальная гистерэктомия с двусторонней сальпингофорэктомией, тазовой и парааортальной лимфаденэктомией, что при начальных стадиях выполняется с целью хирургического стадирования. Причем, по мнению многих отечественных и зарубежных авторов, выполнить адекватный объем радикального оперативного вмешательства у этих больных с минимальной травматизацией и количеством осложнений позволяют видеоэндоскопические технологии, независимо от возрастной категории и наличия сопутствующей патологии. Ретроспективное исследование не зафиксировало различий в онкологическом исходе (безрецидивный период и общая выживаемость) между пациентками с карциносаркомой, оперированными лапароскопически и лапаротомно.

Результаты нескольких крупных ретроспективных когортных исследований подтверждают улучшение выживаемости больных, которым наряду с гистерэктомией проводилась лимфаденэктомия [9]. Некоторые авторы предлагают включать в объем оперативного лечения также оментэктомию, основанием для чего явилось обнаружение метастазов в большом сальнике практически у каждой пятой пациентки с карциносаркомой [10].

Лимфодиссекция при карциносаркоме должна быть проведена в адекватном объеме и обязательна даже при I стадии заболевания с целью хирургического стадирования. По данным многочисленных крупных исследований, при наличии единичных метастазов, удаление 21–25 лимфатических узлов статистически

значимо повышает вероятность их обнаружения. Проведение лимфаденэктомии тазовых лимфатических узлов значительно улучшало как безрецидивный период, так и общую выживаемость пациенток даже с III–IV (FIGO) стадиями карциносаркомы. В проведенном J. Cha (2016) многомерном анализе тазовая лимфаденэктомия оказалась значимым фактором, связанным с безрецидивным периодом у пациенток с карциносаркомой (HR, 0,366; 95 % ДИ, 0,163–0,820;  $p = 0,015$ ). Именно отсутствие этапа тазовой лимфаденэктомии у пациенток с карциносаркомой стало одним из факторов, оказывающим существенное влияние на снижение сроков выживаемости без отдаленных метастазов (HR, 0,401; 95 % ДИ, 0,187–0,860;  $p = 0,019$ ). Безрецидивный пятилетний период наблюдался только у 18,7 % пациенток без лимфаденэктомии тазовых лимфатических узлов и у 64,8 % пациенток, оперированных в полном объеме ( $p < 0,001$ ) [11].

Если лимфодиссекция не была выполнена сразу при первичном удалении опухоли, а, по данным гистологического исследования, риск наличия лимфогенных метастазов высок, то так же, как и при раке эндометрия, в подобных ситуациях на втором этапе лечения показано проведение адьювантной химио- и/или лучевой терапии.

В связи с агрессивностью карциносарком, выполнения хирургического этапа лечения явно недостаточно для достижения благоприятного прогноза. Подавляющее большинство экспертов считают целесообразным, помимо оперативного вмешательства, проведение комбинированного лечения с применением различных цитостатических препаратов, а также лучевой терапии.

В клиническом руководстве Национальной комплексной онкологической сети (NCCN) «Новообразования матки» версии 1.2021 (США) указано, что «золотым стандартом» хирургического лечения карциносаркомы матки является тотальная гистерэктомия с двусторонней сальпингофорэктомией и хирургическим стадированием [12]. Тактику адьювантной терапии при карциносаркоме IA стадии (FIGO) целесообразно определять в зависимости

от объема выполненного хирургического вмешательства. Это может быть проведение системной лекарственной терапии с внутривенной лучевой терапией на культю влагалища, дистанционной лучевой терапии и брахитерапии или без нее; только брахитерапию в отдельных случаях, при отсутствии инвазии в миометрий. Для IB, II, III и IV стадий карциномы (FIGO) рекомендуется проводить системную лекарственную терапию с лучевой терапией или без нее, а также с брахитерапией или без нее.

Несмотря на совершенствование методик ведения пациенток со злокачественными новообразованиями женской репродуктивной системы и появление новых химиотерапевтических препаратов, проблема лечения этой категории больных остается одним из важнейших направлений онкологии. К сожалению, карцинома матки характеризуется не только высокой агрессивностью, но и низкой чувствительностью к лучевой и лекарственной терапии, в связи с чем руководящие принципы National Comprehensive Cancer Network (NCCN) рекомендуют применение лучевой/химиотерапии для этого гистотипа опухоли даже на самых ранних стадиях заболевания.

Однако, эффективность применяемой ранее тактики лечения пациенток с карциномой, включающей в себя операцию и адъювантную лучевую терапию, остается сомнительной. Проведенное рандомизированное исследование эффективности адъювантной лучевой терапии тазовых органов (в дозе 50,4 Гр) у пациенток с I–II стадиями карциномы позволило уменьшить число рецидивов до 24 % в течение 7 лет после оперативного лечения [13]. С другой стороны, по мнению ряда авторов, только лучевая терапия в адъювантном режиме не влияет на выживаемость больных.

Что касается лекарственного лечения, то L. Coyle и соавт. (2022) показали, что более высокая общая выживаемость у пациенток с карциномой I стадии (ОР 0,43 95 % ДИ 0,32, 0,60,  $p < 0,0001$ ) были отмечены при назначении химиотерапии: 73 % получали карбоплатин, 69 % получали паклитаксел, 6,7 % получали доцетаксел, 5,5 % получали доксоруби-

цин, а 8 % получали цисплатин [14]. Пятилетние показатели (с 2000 по 2015 год) общей и безрецидивной выживаемости составили 69,2 % и 61,5 % соответственно для пациенток, получавших адъювантную и неадъювантную химиотерапию по сравнению с 63,7 % и 68,8 % для пациенток без лекарственного лечения [15]. Причем адъювантная химиотерапия оказалась наиболее эффективна при гетерологичном строении опухоли ( $p = 0,026$ ) [16]. Назначение комплексного лечения с использованием химиотерапевтических препаратов позволило снизить частоту рецидивов с 80 % до 14,9 % в сравнении с пациентками, не получавшими лечения в послеоперационном периоде [17].

Ценный вклад в стратегию лечения внесли недавние результаты исследования эффективности терапии карциномы матки паклитакселом и карбоплатином (GOG261) [18]. По мнению ученых, комбинированная или платиновая химиотерапия (ифосфамид-паклитаксел или карбоплатин-паклитаксел) высокоэффективна, легко переносится пациентками и показана при всех стадиях карциномы. При III–IV стадиях метастатической карциномы матки, а также в комбинации адъювантов рецидивирующего заболевания эффективной была химиотерапия ифосфамидом, а также комбинированная химиотерапия с ифосфамидом и паклитакселом [19].

Согласно результатам 26 клинических исследований эффективности лечения при рецидивирующей/метастатической карциноме, медиана ответа на терапию и медиана выживаемости без прогрессирования составили 37,5 % и 5,9 месяцев соответственно после терапии первой линии, но после более позднего лечения результаты оказались намного хуже (5,5 % и 1,8 месяца соответственно) [20]. Однако, по данным исследователей из Бирмингемского Университета, применение схемы паклитаксел/карбоплатин показало меньшую эффективность по сравнению с режимом ифосфамид/паклитаксел: общая выживаемость и безрецидивный период у них оказались ниже (30 и 27,5 месяцев), чем в группе пациенток, принимавших ифосфамид/паклитаксел (47 и 35 месяцев соот-

ветственно) [21]. Аргумент о токсичности ифосфамид-содержащих схем, по данным авторов, не нашел своего подтверждения.

Несколько другие результаты лечения при назначении паклитаксела (175 мг/м<sup>2</sup>) и карбоплатина АUC-6 в адьювантном режиме опубликовали японские ученые: данная схема терапии позволила достичь двухлетней выживаемости на уровне 87,9 %, а четырехлетней — на уровне 76 % [22]. Аналогичные данные опубликовали и ученые из японской Университетской клиники Тоуоока: при применении схемы паклитаксел/карбоплатин медиана безрецидивной выживаемости составила более трех лет [23]. В некоторых клинических руководствах рекомендовано использовать в качестве необязательной адьювантной химиотерапии при I и II стадиях карциносаркомы цисплатин и ифосфамид (карбоплатин/паклитаксел в качестве альтернативы), тогда как для стадий III и IV описано и научно обосновано преимущество комбинации цисплатин/ифосфамид (по сравнению с монотерапией ифосфамидом) [24].

Таким образом, вопрос использования режимов паклитаксел/карбоплатин и ифосфамид/паклитаксел остается спорным и требует дальнейшего изучения.

Были проведены исследования по изучению эффективности применения таргетной терапии. Применение ингибитора неоангиогенеза пазопаниба показало весьма скромные результаты: ингибитор тирозинкиназных рецепторов продемонстрировал минимальную активность в качестве лечения второй или третьей линий для лечения прогрессирующей карциносаркомы матки: средняя безрецидивная выживаемость достигла лишь 2 месяца, а медиана общей выживаемости — 8,7 месяцев [25]. Иматиниб — таргетный препарат, показавший свою эффективность при лечении сарком, оказался неэффективным в лечении карциносаркомы [26]. Минимальную активность в данной группе пациенток показал сорафениб, позволивший достичь шестимесячного безрецидивного периода у 13 % пациенток, при этом медиана общей выживаемости составила 5,0 месяцев [27].

К сожалению, оказался неэффективным или малоэффективным в терапии карцином и карциносарком ингибитор неоангиогенеза бевацизумаб (авастин): медиана безрецидивной и общей выживаемости составила 5,4 и 8,7 месяцев соответственно [28]. Однако комбинирование бевацизумаба с вальпроевой кислотой, гемцитабином и доцетакселом было умеренно безопасно и хорошо переносилось пациентками с саркомами и карциносаркомами [29].

Успехи системного лечения диссеминированных злокачественных опухолей за последние годы связаны с появлением нового класса иммуноонкологических препаратов, ингибиторов контрольных точек иммунитета (атезолизумаба, авелумаба, дурвалумаба, ипилимумаба, ниволумаба, пембролизумаба) [30].

Изучение сложных взаимодействий между иммунной системой и опухолями позволило идентифицировать ключевые молекулы, управляющие этими взаимодействиями. Согласно результатам многочисленных исследований, именно иммунотерапия потенциально улучшает клинический результат при различных солидных и гематологических злокачественных новообразованиях.

Применение комбинации пембролизумаба/ленватиниба (14 мг в сутки) в клинической практике показало высокую безопасность и эффективность у пациенток с карциносаркомой матки: показатели ответа и клинической эффективности составили 25 % и 58,3 % соответственно [31]. Однако, по мнению J. T. Hunt (2021), эта комбинация препаратов не показала значимых результатов при терапии второй линии у женщин с прогрессирующей или рецидивирующей карциносаркомой матки III–IV стадии: безрецидивный период составил всего 2,6 месяца, общая выживаемость — 2,8 месяца, что аналогично эффективности других цитотоксических схем [32]. В литературе есть также сведения о возможной эффективности при карциносаркоме матки препарата с антиангиогенным эффектом — доксифлуридина [33]. Исследование эффективности иксабепилона у женщин с рецидивирующей или персистирующей карциносаркомой матки показало скромную клиническую активность препарата:

стабилизация онкопроцесса в течение не менее 8 недель была достигнута только у 23,5 % пациенток, шестимесячный безрецидивный период составил 20,6 % [34].

Проводились многочисленные исследования роли внутриполостной интервенционной лучевой терапии на культю влагалища у пациенток с I–II стадиями карциносаркомы. У 88 % пациенток, которым проводилась брахитерапия, наблюдалось отсутствие рецидива заболевания в течение 2–5 лет, общая выживаемость составила 79 %, средняя пятилетняя выживаемость — 70 % [35]. Эффективность внутриполостной лучевой терапии (FIGO; T1a, N0 или NX) выражалась в более высокой (87 %) трехлетней выживаемости в сравнении с больными без брахитерапии (78 %) ( $p < 0,001$ ) [36]. Применение брахитерапии также значительно уменьшало частоту рецидивов в культе влагалища (1/42 [2,38 %];  $p < 0,003$ ) в сравнении с другими методами лечения [37]. Клинически значимые эффекты дистанционной лучевой терапии, брахитерапии и их комбинации на общую выживаемость с коэффициентами риска 0,65 и 0,62 для отдельных методов лучевой терапии и 0,47 для комбинации были подтверждены в сопоставленном когортном анализе базы данных по эпиднадзору, эпидемиологии и конечным результатам реестра рака США (SEER) (FIGO I–III) [38].

Следует отметить, что, по данным многочисленных исследований, наиболее эффективным лечением пациенток с карциносаркомой, помимо хирургического метода с соблюдением принципа максимальной циторедукции, следует считать комбинированную терапию, включающую в себя как лучевую, так и химиотерапию, что позволяет в отдельных случаях добиться 69 % пятилетней выживаемости, в зависимости от стадии заболевания [39].

Включение химиотерапии (доксорубицином, ифосфамидом и цисплатином), наряду с лучевой терапией, в комплекс лечебных мероприятий (FIGO; I–III стадии) значительно улучшило трехлетнюю безрецидивную выживаемость (с 69 % до 81 %;  $p = 0,041$ ) [40]. Проведение комплексной терапии с включением послеоперационной 3D-конформной уско-

ренной гипофракционированной лучевой терапии, параллельно с химиотерапией цисплатином (50 мг/м<sup>2</sup>) и липосомальным доксорубицином (20 мг/м<sup>2</sup>), увеличило эффективность лечения. В течение 58 месяцев (8–137 месяцев) ни у одной из пациенток не наблюдалось регионарных рецидивов и только у 14,3 % были выявлены отдаленные метастазы [41].

Включение в комплексную терапию пациенток с I–II стадиями карциносаркомы, наряду с лекарственным лечением внутриполостной лучевой терапии на культю влагалища, позволило снизить частоту рецидивов заболевания до 29 % [42]. Для пациенток с III стадией карциносаркомы целесообразно комбинирование внутриполостной лучевой терапии с дистанционной. Общая и безрецидивная выживаемости (с 1990 по 2011 год) у этих пациенток выше (64,6 % и 90,0 %;  $p = 0,05$ ), чем у пациенток, получавших только брахитерапию (34,0 и 55,5 %;  $p = 0,04$ ) [43]. При лечении прогрессирующих или рецидивирующих карциносарком, рефрактерных к традиционной химиотерапии, перспективной стратегией может быть комбинирование терапии пембролизумабом (2 мг/кг, 10 циклов) с лучевой терапией органов малого таза (30 Гр/10 фракций) [44]. У 81 % пациенток с I–II стадиями карциносаркомы, оперированных в объеме гистерэктомии и лимфаденэктомии (82 %) и получавших в послеоперационном периоде внутриполостную терапию на культю влагалища и/или химиотерапию, отмечалось отсутствие регионарных метастазов в течение двух лет наблюдения, а общая и безрецидивная за этот период наблюдения выживаемости составили 79 % и 66 % соответственно [45]. Комплексное лечение пациенток с I–IV стадиями карциносаркомы, с использованием лучевой и химиотерапии, способствовало увеличению не только безрецидивной (22,5 % против 13,6 %;  $p = 0,006$ ), но и общей выживаемости (50,0 % против 35,6 %;  $p = 0,018$ ) в течение двух лет после начала лечения, по сравнению с использованием только химиотерапевтического лечения [46].

Анализируя вышеизложенное, следует обратить внимание на большой диапазон частоты рецидивирования и временных параметров

общей выживаемости пациенток с карциносаркомой. Это, безусловно, зависит от ряда факторов, ухудшающих прогноз заболевания: стадия заболевания при постановке диагноза, возраст пациенток, гистологическое строение опухоли, высокие показатели СА-125 перед операцией, положительная цитологическая верификация опухоли в перитонеальной жидкости, поражение лимфатических узлов.

Независимым фактором риска у больных ранними стадиями карциносаркомы является положительный перитонеальный статус. По сравнению с пациентками с отрицательной перитонеальной цитологией, пятилетняя выживаемость больных с положительной перитонеальной цитологией была значительно хуже (64,7 % против 32,3 %;  $p < 0,0001$ ) [47].

Гетерологичность эпителиального и саркоматозного компонентов карциносарком также являются фактором, ухудшающим прогноз заболевания: вероятность прогрессирования заболевания после первичного лечения у этих пациенток выше на 10–15 % по сравнению с пациентками с гомологичным строением опухоли [48].

Важность стадии заболевания на момент установки диагноза, безусловно, имеет значение для дальнейшего прогноза. А. Rovirosa и соавт. (2014) подтвердили тот факт, что пациентки с I–II стадиями карциносаркомы имели ожидаемую продолжительность жизни

в 2,5 раза больше по сравнению с пациентами с III стадией заболевания (66 % и 30 % соответственно) [49].

Известно также, что при III–IV стадии карциносаркомы более короткая медиана безрецидивного периода связана с такими факторами, как уровень СА-125 и наличие инвазии в лимфоваскулярное пространство. Несмотря на тот факт, что рутинное определение уровня СА-125 у больных раком эндометрия не всегда находит одобрения у клиницистов-онкологов, в литературе есть сведения о важности тщательного мониторинга уровня этого маркера. Так, повышение СА-125 выше 125 МЕ/л у пациенток с I–IV стадиями карциносаркомы матки было связано почти с 50 % клинически значимым повышенным риском рецидива/прогрессирования заболевания, по сравнению с пациентками с более низким уровнем онкомаркера (30–124 МЕ/л) [50]. Кроме того, уровень СА-125 коррелирует с величиной опухолевой нагрузки, более выраженной глубиной инвазии и негативным прогнозом, что также подтверждено рядом исследований.

Вышеперечисленные факты побуждают продолжить поиск критериев, которые позволят, с учетом всех прогностических факторов, выбрать оптимальную тактику лечения пациенток с карциносаркомами матки и иметь возможность влиять на прогноз заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Matsuo K., Ross M. S., Machida H., Blake E. A., Roman L. D. Trends of uterine carcinosarcoma in the United States // *J Gynecol. Oncol.* 2018. Vol. 29(2). P. e22. DOI: 10.3802/jgo.2018.29.e22.
2. Okano K., Ishida M., Sandoh K., Mizokami T., Kita M., Okada H. et al. Cytological features of uterine carcinosarcoma: A retrospective study of 20 cases with an emphasis on the usefulness of endometrial cytology // *Diagn Cytopathol.* 2019. Vol. 47(6). P. 547–552. DOI: 10.1002/dc.24152.
3. Liao C., Richardson M., Tran K., Chan C., Mann A. K., Maxwell G. L. et al. 131 The increasing racial disparity of uterine carcinosarcoma over 16 years: a study of 35,000 patients // *International Journal of Gynecologic Cancer.* 2020. Vol. 30. P. A58-A59.
4. Tunnage I., Liao C., Lewis D., Caesar M. A., Chan A., Lee D. et al. EPV245/#230 Increasing incidence of ovarian and uterine carcinosarcoma: a United States cancer statistics study // *International Journal of Gynecologic Cancer.* 2021. Vol. 31. P. A125-A126.
5. Ravishankar P., Smith D. A., Avril S., Kikano E., Ramaiya N. H. Uterine carcinosarcoma: a primer for radiologists. *Abdominal Radiology.* 2019. Vol. 44(8). P. 2874–2885. DOI: 10.1007/s00261–019–02038–8.
6. Ureyen I., Karalok A., Cirik D. A., Tasci T., Gokce Z. K., Duzguner I. B. Uterine and Ovarian Carcinosarcomas: Do They Behave Similarly? // *J Obstet Gynaecol Can.* 2017. Vol. 39(7). P. 559–563. DOI: 10.1016/j.jogc.2017.03.098.
7. Chiang C. Y., Huang H. J., Chang W. Y., Yang L. Y., Wu R. C., Wang C. C. Adjuvant therapy and prognosis in uterine carcinosarcoma // *J Formos Med Assoc.* 2021. Vol. 120(11). P. 1977–1987. DOI: 10.1016/j.jfma.2021.04.016.

8. Alagkiozidis I., Grossman A., Tang N. Z., Weedon J., Mize B., Salame G. et al. Survival impact of cytoreduction to microscopic disease for advanced stage cancer of the uterine corpus: a retrospective cohort study // *Int J Surg*. 2015. Vol. 14. P. 61–6. DOI: 10.1016/j.ijssu.2015.01.001.
9. Ye D., Shen H. R., Yao L. A Study of Prognostic Factors of Chinese Patients with Gynecologic Tract Carcinosarcomas Prognosis of Gynecologic Carcinosarcomas // *Cancer Manag Res*. 2020. Vol. 12. P. 10781–10788. DOI: 10.2147/CMAR.S267128.
10. Kaban A., Topuz S., Erdem B., Sözen H., Salihoğlu Y. Investigation of Extra-Uterine Tumor Dissemination of Endometrial Cancers with Myometrial Invasion Less Than 50 % According to Histologic Subtypes // *Sisli Etfal Hastan Tip Bul*. 2019. Vol. 53(3). P. 252–255. DOI: 10.14744/SEMB.2019.55770.
11. Cha J., Kim Y. S., Park W., Kim H. J., Kim J. Y., Kim J. H. et al. Clinical significance of radiotherapy in patients with primary uterine carcinosarcoma: a multicenter retrospective study (KROG 13–08) // *J Gynecol. Oncol*. 2016. Vol. 27(6). P. e58. DOI: 10.3802/jgo.2016.27.e58.
12. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Uterine Neoplasms. 1st ed. National Comprehensive Cancer Network; Plymouth Meeting, PA, USA: 2021.
13. Odei B., Boothe D., Suneja G., Werner T. L., Gaffney D. K. Chemoradiation Versus Chemotherapy in Uterine Carcinosarcoma: Patterns of Care and Impact on Overall Survival // *Am. J. Clin. Oncol*. 2018. Vol. 41. P. 784–791. DOI: 10.1097/COC.0000000000000360.
14. Cory L., Brensinger C., Burger R. A., Giuntoli R. L. 2nd, Morgan M. A., Latif N. et al. Patterns of adjuvant treatment and survival outcomes in stage I uterine carcinosarcoma // *Gynecol. Oncol Rep*. 2022. Vol. 39. P. 100930. DOI: 10.1016/j.gore.2022.100930.
15. Yilmaz U., Alanyali S., Aras A. B., Ozsaran Z. Adjuvant radiotherapy for uterine carcinosarcoma: A retrospective assessment of treatment outcomes // *J Cancer Res Ther*. 2019. Vol. 15(6). P. 1377–1382. DOI: 10.4103/jcrt.JCRT\_531\_18.
16. Cicin İ., Özatlı T., Türkmen E., Öztürk T., Özçelik M., Çabuk D. et al. Predictive and Prognostic Factors in Ovarian and Uterine Carcinosarcomas // *Balkan Med J*. 2016. Vol. 33(5). P. 517–524. DOI: 10.5152/balkanmedj.2016.151268.
17. Черникова Н. В., Непомнящая Е. М., Порываев Ю. А., Неродо Г. А. Морфологические показатели эффективности неoadьювантной полихимиотерапии сарком тела матки. *Евразийский Союз Ученых*. 2015; 6–4(15); 86–88.
18. Toboni M. D., Crane E. K., Brown J., Shushkevich A., Chiang S., Slomovitz B. M. et al. Uterine carcinosarcomas: From pathology to practice // *Gynecol. Oncol*. 2021. Vol. 162(1). P. 235–241. DOI: 10.1016/j.ygyno.2021.05.003.
19. Galaal K., van der Heijden E., Godfrey K., Naik R., Kucukmetin A., Bryant A. Adjuvant radiotherapy and/or chemotherapy after surgery for uterine carcinosarcoma // *Cochrane Database Syst Rev*. 2013. Vol. 2013(2). P. CD006812. DOI: 10.1002/14651858.CD006812.pub3.
20. Matsuzaki S., Klar M., Matsuzaki S., Roman L. D., Sood A. K., Matsuo K. Uterine carcinosarcoma: Contemporary clinical summary, molecular updates, and future research opportunity // *Gynecol. Oncol*. 2021. Vol. 160(2). P. 586–601. DOI: 10.1016/j.ygyno.2020.10.043.
21. Dandamudi R. K., Aslam S., Walji N., El-Modir A., Fernando I. Chemotherapy for Uterine Carcinosarcoma with Carboplatin, Ifosfamide and Mesna // *Anticancer Res*. 2015. Vol. 35(9). P. 4841–7.
22. Otsuki A., Watanabe Y., Nomura H., Futagami M., Yokoyama Y., Shibata K. Paclitaxel and carboplatin in patients with completely or optimally resected carcinosarcoma of the uterus: a phase II trial by the Japanese Uterine Sarcoma Group and the Tohoku Gynecologic Cancer Unit // *Int J Gynecol. Cancer*. 2015. Vol. 25 (1). P. 92–7. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000302.
23. Adachi Y., Nonogaki H., Minamiguchi S., Li M., Ikehara S. Carcinosarcoma of the uterus: A case report // *Mol Clin Oncol*. 2016. Vol. 4(4). P. 571–573. DOI: 10.3892/mco.2016.744.
24. Emons G., Steiner E., Vordermark D., Uleer C., Bock N., Paradies K. et al. Interdisciplinary Diagnosis, Therapy and Follow-up of Patients with Endometrial Cancer. Guideline (S3-Level, AWMF Registry Nummer 032/034-OL, April 2018) — Part 1 with Recommendations on the Epidemiology, Screening, Diagnosis and Hereditary Factors of Endometrial Cancer // *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2018. Vol. 78. P. 949–971. DOI: 10.1055/a-0713–1218.
25. Campos S. M., Brady W. E., Moxley K. M., O’Cearbhaill R. E., Lee P. S., DiSilvestro P. A. A phase II evaluation of pazopanib in the treatment of recurrent or persistent carcinosarcoma of the uterus: a gynecologic oncology group study // *Gynecol. Oncol*. 2014. Vol. 133(3). P. 537–41. DOI: 10.1016/j.ygyno.2014.02.036.
26. Huh W. K., Sill M. W., Darcy K. M., Elias K. M., Hoffman J. S., Boggess J. F. Efficacy and safety of imatinib mesylate (Gleevec) and immunohistochemical expression of c-Kit and PDGFR-beta in a Gynecologic Oncology Group Phase II Trial in women with recurrent or persistent carcinosarcomas of the uterus // *Gynecol. Oncol*. 2010. Vol. 117(2). P. 248–54. DOI: 10.1016/j.ygyno.2010.01.002.



27. Nimeiri H. S., Oza A. M., Morgan R. J., Huo D., Elit L., Knost J. A. et al. A phase II study of sorafenib in advanced uterine carcinoma/carcinosarcoma: a trial of the Chicago, PMH, and California Phase II Consortia // *Gynecol. Oncol.* 2010. Vol. 117(1). P. 37–40. DOI: 10.1016/j.ygyno.2010.01.013.
28. Rubinstein M. M., Dickinson S., Narayan P., Zhou Q., Iasonos A., Ma W. Bevacizumab in advanced endometrial cancer // *Gynecol. Oncol.* 2021 Vol. 161(3). P. 720–726. DOI: 10.1016/j.ygyno.2021.04.016.
29. Monga V., Swami U., Tanas M., Bossler A., Mott S. L., Smith B. J. et al. A Phase I/II Study Targeting Angiogenesis Using Bevacizumab Combined with Chemotherapy and a Histone Deacetylase Inhibitor (Valproic Acid) in Advanced Sarcomas // *Cancers (Basel)*. 2018. Vol. 10(2). P. 53. DOI: 10.3390/cancers10020053.
30. Monk B. J., Colombo N., Oza A. M., Fujiwara K., Birrer M. J., Randall L. et al. Chemotherapy with or without avelumab followed by avelumab maintenance versus chemotherapy alone in patients with previously untreated epithelial ovarian cancer (JAVELIN Ovarian 100): an open-label, randomised, phase 3 trial // *Lancet Oncol.* 2021. Vol. 22(9). P. 1275–1289. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00342-9.
31. How J. A., Patel S., Fellman B., Lu K. H., Hwu P., Ramondetta L. M. et al. Toxicity and efficacy of the combination of pembrolizumab with recommended or reduced starting doses of lenvatinib for treatment of recurrent endometrial cancer // *Gynecol. Oncol.* 2021. Vol. 162(1). P. 24–31. DOI: 10.1016/j.ygyno.2021.04.034.
32. Hunt J. T., Chambers L. M., Yao M., Joehlin-Price A., Debernardo R., Rose P. G. Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced or recurrent uterine carcinosarcoma // *Gynecol. Oncol Rep.* 2021. Vol. 24; 37. P. 100840. DOI: 10.1016/j.gore.2021.100840.
33. Naganuma Y., Chojiamts B., Shirota K., Nakajima K., Ogata S., Miyamoto S. et al. Metronomic doxifluridine chemotherapy combined with the anti-angiogenic agent TNP-470 inhibits the growth of human uterine carcinosarcoma xenografts // *Cancer Sci.* 2011. Vol. 102(8). P. 1545–52. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2011.01998.x.
34. McCourt C. K., Deng W., Dizon D. S., Lankes H. A., Birrer M. J., Lomme M. M. et al. A phase II evaluation of ixabepilone in the treatment of recurrent/persistent carcinosarcoma of the uterus, an NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study // *Gynecol. Oncol.* 2017. Vol. 144(1). P. 101–106. DOI: 10.1016/j.ygyno.2016.10.026.
35. De Felice F., Lancellotta V., Vicenzi L., Costantini S., Antonacci A., Cerboneschi V. et al. Adjuvant vaginal interventional radiotherapy in early-stage non-endometrioid carcinoma of corpus uteri: a systematic review // *J Contemp. Brachytherapy.* 2021. Vol. 13(2). P. 231–243. DOI: 10.5114/jcb.2021.105292.
36. Shinde A., Li R., Amini A., Chen Y. J., Cristea M., Dellinger T. et al. Improved survival with adjuvant brachytherapy in stage IA endometrial cancer of unfavorable histology // *Gynecol. Oncol.* 2018. Vol. 151(1). P. 82–90. DOI: 10.1016/j.ygyno.2018.08.028.
37. Guttmann D. M., Li H., Sevak P., Grover S., Jacobson G., Feldman A. et al. The Impact of Adjuvant Therapy on Survival and Recurrence Patterns in Women With Early-Stage Uterine Carcinosarcoma: A Multi-institutional Study // *Int J Gynecol. Cancer.* 2016. Vol. 26(1). P. 141–8. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000561.
38. Li Y., Ren H., Wang J. Outcome of adjuvant radiotherapy after total hysterectomy in patients with uterine leiomyosarcoma or carcinosarcoma: A SEER-based study // *BMC Cancer.* 2019. Vol. 19. P. 697. DOI: 10.1186/s12885-019-5879-7.
39. Gungorduk K., Ozdemir A., Ertas I. E., Gokcu M., Tellı E., Oge T. et al. Adjuvant treatment modalities, prognostic predictors and outcomes of uterine carcinosarcomas. *Cancer Res Treat.* 2015 Apr;47(2):282–9. DOI: 10.4143/crt.2014.009.
40. Pautier P., Floquet A., Gladieff L., Bompas E., Ray-Coquard I., Piperno-Neumann S. et al. A randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and cisplatin followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in patients with localized uterine sarcomas (SARCGYN study). A study of the French Sarcoma Group // *Ann Oncol.* 2013. Vol. 24(4). P. 1099–104. DOI: 10.1093/annonc/mds545.
41. Domoxoudis S., Koukourakis I. M., Giakzidis A. G., Koukourakis M. I. Hypofractionated Accelerated Chemo-radiotherapy (Chemo-HypoAR) With Cisplatin and Liposomal Doxorubicin for the Treatment of Patients With Uterine Sarcomas // *In Vivo.* 2019. Vol. 33(5). P. 1621–1624. DOI: 10.21873/invivo.11646.
42. Desai N. B., Kollmeier M. A., Makker V., Levine D. A., Abu-Rustum N. R., Alektiar K. M. Comparison of outcomes in early stage uterine carcinosarcoma and uterine serous carcinoma // *Gynecol. Oncol.* 2014. Vol. 135(1). P. 49–53. DOI: 10.1016/j.ygyno.2014.07.097.
43. Gunther J. R., Christensen E. N., Allen P. K., Ramondetta L. M., Jhingran A., Fleming N. D. et al. Role of Radiation Therapy in the Multidisciplinary Management of Uterine Carcinosarcoma // *Int J Gynecol. Cancer.* 2018. Vol. 28(1). P. 114–121. DOI: 10.1097/IGC.0000000000001135.
44. Yano M., Aso S., Sato M., Aoyagi Y., Matsumoto H., Nasu K. Pembrolizumab and Radiotherapy for Platinum-refractory Recurrent Uterine Carcinosarcoma With an Abscopal Effect: A Case Report // *Anticancer Res.* 2020. Vol. 40(7). P. 4131–4135. DOI: 10.21873/anticancer.14412.

45. Brown L. C., Petersen I. A., Haddock M. G., Bakkum-Gamez J. N., Lee L. J., Cimbak N. C. et al. Vaginal brachytherapy for early-stage carcinosarcoma of the uterus // *Brachytherapy*. 2015. Vol. 14(4):433–9. DOI: 10.1016/j.brachy.2015.02.194.
46. McEachron J., Heyman T., Shanahan L., Tran V., Friedman M., Gorelick C. Multimodality adjuvant therapy and survival outcomes in stage I-IV uterine carcinosarcoma // *Int J Gynecol Cancer*. 2020. Vol. 30(7). P. 1012–1017. DOI: 10.1136/ijgc-2020-001315.
47. Garg G., Gao F., Wright J. D., Hagemann A. R., Mutch D. G., Powell M. A. Positive peritoneal cytology is an independent risk-factor in early stage endometrial cancer // *Gynecol Oncol*. 2013. Vol. 128(1). P. 77–82. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.09.026.
48. Kedzia W., Pruski D., Iwaniec K., Przybylski M., Friebe Z., Rajpert-Kedzia H. Carcinosarcoma (malignant mixed mesodermal tumor) of the uterus: clinicoimmunohistochemical and histogenetic characteristics // *Folia Histochem Cytobiol*. 2012. Vol. 50(4). P. 513–8. DOI: 10.5603/19688.
49. Rovirosa A., Ascaso C., Arenas M., Ríos I., Del Pino M., Ordi J. et al. Pathologic prognostic factors in stage I–III uterine carcinosarcoma treated with postoperative radiotherapy // *Arch Gynecol. Obstet*. 2014 Vol. 290(2). P. 329–34. DOI: 10.1007/s00404-014-3202-z.
50. Matsuo K., Ross M. S., Yunokawa M., Johnson M. S., Machida H., Omatsu K. et al. Clinical utility of CA-125 in the management of uterine carcinosarcoma // *J Gynecol. Oncol*. 2018. Vol. 29(6). P. e88. DOI: 10.3802/jgo.2018.29.e88.

## АВТОРЫ

*Кадушкин Дмитрий Александрович*, аспирант хирургического отделения № 8 (онкогинекологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское ш., 24, e-mail: doc.aniskina2609@mail.ru

*Kadushkin Dmitriy A.*, PhD student, Department of Gynecologic oncology of Federal State Budgetary Institution «N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye sh., 24, e-mail: doc.aniskina2609@mail.ru

*Паяниди Юлия Геннадиевна*, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник хирургического отделения № 8 (онкогинекологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское ш., 24, e-mail: paian-u@yandex.ru

*Payanidi Ulia G.*, M. D., Ph.D. in Medical Sciences, Department of Gynecologic oncology of Federal State Budgetary Institution «N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye sh., 24, e-mail: paian-u@yandex.ru

*Артамонова Елена Владимировна*, доктор медицинских наук, заведующая химиотерапевтическим отделением № 1 ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: artamonovae@mail.ru

*Artamonova Elena V.*, M. D., Head of the Chemotherapeutic Department № 1 of Federal State Budgetary Institution «N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye sh., 24, e-mail: artamonovae@mail.ru

*Шевчук Алексей Сергеевич*, кандидат медицинских наук, заведующий хирургическим отделением № 8 (онкогинекологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское ш., 24, e-mail: oncogyn@live.ru

*Shevchuk Aleksei S.*, PhD., head of Gynecologic oncology department of Federal State Budgetary Institution «N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye sh., 24, e-mail: oncogyn@live.ru

*Жордания Кирилл Иосифович*, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник хирургического отделения № 8 (онкогинекологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское ш., 24, e-mail: kiazoz2@yandex.ru

*Zhordania Kirill I.*, M. D., Ph.D. in Medical Sciences, Prof., Department of Gynecologic oncology of Federal State Budgetary Institution «N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye sh., 24, e-mail: kiazoz2@yandex.ru