

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 618.14-006.6:616-089+615.849 (476)

Поступила в редакцию 18.12.2017

Received 18.12.2017

С. А. Мавричев, С. А. Красный*Республиканский научно-практический центр онкологии
и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова,
а/г Лесной, Республика Беларусь***ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЭНДОМЕТРИЯ IBG1-2 СТАДИИ**

Аннотация. В ретроспективном исследовании оценены результаты лечения 548 пациенток с раком эндометрия (РЭ) промежуточного риска IBG1-2 стадии за 2006–2010 гг. Общая, уточненная и безрецидивная 5-летняя выживаемость составили $83,7 \pm 1,6$; $91,2 \pm 1,2$ и $88,4 \pm 1,4$ % соответственно. Наилучшие результаты лечения получены при комбинированном лечении с применением простой гистерэктомии с билатеральной сальпинго-оофорэктомией и адъювантной дистанционной лучевой терапией. Проведение химиотерапии не дало улучшения результатов лечения. Совместное же применение в схеме лечения тазовой лимфаденэктомии и адъювантной дистанционной лучевой терапии на область таза нецелесообразно, поскольку не влияет на показатель выживаемости. Установлены различия в показателях выживаемости в регионах при РЭ IBG1-2 стадии. Несмотря на то что методы лечения этой стадии РЭ стандартизованы, полученные различия могут указывать на недостаточную эффективность качества лечения в ряде регионов республики. В областях с наиболее низкими показателями выживаемости необходимо обратить внимание на технику операций, насколько адекватно выполнена экстрафасциальная гистерэктомия, на длину резецированной влагалищной манжеты, на сроки начала, дозы и длительность лучевой терапии, на размеры полей облучения и объем облучаемых тканей, на оборудование для лучевой терапии и др.

Ключевые слова: рак эндометрия промежуточного риска, хирургическое лечение, адъювантная терапия

Для цитирования: Мавричев, С. А. Отдаленные результаты лечения рака эндометрия IBG1-2 стадии / С. А. Мавричев, С. А. Красный // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2018. – Т. 15, № 1. – С. 28–39.

S. A. Mavrichev, S. A. Krasny*N. N. Alexandrov National Cancer Centre, Lesnoy, Republic of Belarus***LONG-TERM RESULTS OF TREATMENT OF ENDOMETRIAL CANCER OF IBG1-2 STAGE**

Abstract. In a retrospective study, the results of treatment of 548 patients with endometrial cancer (EC) of intermediate risk of IBG1-2 stage for 2006–2010 were evaluated. The overall, cancer-specific and disease-free 5-year survival rate was 83.7 ± 1.6 , 91.2 ± 1.2 , 88.4 ± 1.4 %. The best treatment results were obtained during combined treatment with the use of simple hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy and adjuvant extra-beam radiation therapy. Chemotherapy did not improve the treatment results. A joint application in the treatment regimen of pelvic lymphadenectomy and adjuvant extra-beam radiation therapy on the pelvic regimen is impractical, since it does not affect the survival rate. Differences in survival rates in the regions were established at the stage of IBG1-2. Despite the fact that the methods of treatment of this stage of EC are standardized, the differences obtained can be evidence of an insufficiently effective quality of treatment in a number of regions of the Republic. In regions with the lowest survival rates, attention should be paid to the technique of operations, how adequately the extrafascial hysterectomy is performed, the length of the resected vaginal cuff, the start time, the dose and duration of radiation therapy, the size of the irradiation fields and the volume of irradiated tissues, the equipment for radiation therapy and others.

Keywords: endometrial cancer of intermediate risk, surgical treatment, adjuvant therapy

For citation: Mavrichev S. A., Krasny S. A. Long-term results of treatment of endometrial cancer of IBG1-2 stage. *Vesti Natsyonal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2018, vol. 15, no. 1, pp. 28–39 (in Russian).

Введение. Рак эндометрия (РЭ) IBG1-2 стадии эндометриоидную карциному традиционно относят к промежуточному риску развития локо-регионарных рецидивов и отдаленных метастазов [1]. Ранее к этой же группе относили и РЭ IAG3 стадии эндометриоидную карциному, однако в последнее время появились публикации о том, что указанную подгруппу целесообразно рассматривать отдельно, в связи с чем ее рекомендуют относить к так называемой группе высокого

промежуточного риска [2, 3]. Таким образом, классическим РЭ промежуточного риска остается эндометриоидная карцинома IBG1-2 стадии.

Согласно последним рекомендациям двух рабочих групп из США и Европы, стандартной операцией при РЭ IBG1-2 стадии является расширенная операция, включающая простую гистерэктомию с билатеральной сальпинго-оофорэктомией (ГС-БСО) и тазовой лимфаденэктомией (ЛАЭ) [4–6]. После такой операции целесообразно выполнение адъювантной интравагинальной брахитерапии (БТ). В некоторых случаях возможен отказ от выполнения БТ. Назначение же после операции химиотерапии (ХТ) не оправданно, поскольку ее эффективность не доказана. В тех случаях, когда регионарная (тазовая) ЛАЭ не выполнена, для обеспечения регионарного контроля необходимо рассмотреть вопрос о назначении адъювантного лечения в виде дистанционной лучевой терапии (ДЛТ), а не в виде БТ.

Таким образом, при РЭ промежуточного риска, в отличие от РЭ низкого риска, важными элементами лечения являются методики, обеспечивающие как локальный, так и регионарный контроль. К методикам, обеспечивающим локальный контроль, можно отнести ГС-БСО и БТ, а к методике, обеспечивающей регионарный контроль, – тазовую ЛАЭ. Расширенная операция с регионарной лимфодиссекцией позволяет обеспечить локальный и регионарный контроль. В дополнение к операции для усиления локального контроля проводят послеоперационную контактную лучевую терапию (ЛТ). Другая методика ЛТ – ДЛТ позволяет обеспечить как локальный, так и регионарный контроль, поскольку проводится облучение зоны таза, включая подвздошные области. Таким образом, тазовая ЛАЭ и тазовая ДЛТ имеют одинаковую направленность лечебного воздействия, однако совместное использование обеих методик считается избыточным [7, 8]. И напротив, для обеспечения локального контроля предпочтительно использование двух методик. Хотя убедительных доказательств, почему в некоторых случаях от адъювантной БТ можно отказаться, а в других, наоборот, показано ее назначение, нет.

Цель работы – провести ретроспективное исследование и определить, насколько лечение рака эндометрия промежуточного риска, в частности IBG1-2 стадии, в Беларуси соответствует современным представлениям и какие методы его лечения наиболее эффективны.

Материалы и методы исследования. В течение 2006–2010 гг. в Беларуси лечение получили 918 женщин с РЭ промежуточного риска. Из них IBG1-2 стадия эндометриоидной карциномы установлена у 548 пациенток. Сведения о пациентках получены из Белорусского канцер-регистра и дополнены данными амбулаторных карт, в которых указаны стадия заболевания, гистологический тип опухоли, степень ее дифференцировки, объем операции, схема лечения, объем и тип ЛТ и ХТ, судьба пациенток, даты начала и окончания лечения. Стадии и подстадии РЭ приведены в соответствии с классификацией TNM Международного Противоракового Союза и FIGO 2009 г.

При комбинированном лечении (КЛ) использовали пред- и/или послеоперационную ЛТ, оперативное лечение в объеме стандартной (ХС) или расширенной (ХР) операции. Предоперационную ЛТ проводили однократно в виде предоперационной брахитерапии (ПБТ) при разовой очаговой дозе 13,5 Гр накануне операции, послеоперационную – в виде ДЛТ по 2 Гр до суммарной очаговой дозы 40–44 Гр на область таза, включая регионарные зоны (тазовые лимфоузлы). Стандартная операция включала простую ГС-БСО, расширенная операция – ГС-БСО и тотальную тазовую ЛАЭ. Несмотря на рекомендации выполнять при промежуточном риске расширенную операцию, в подавляющем числе случаев была выполнена стандартная.

С учетом глубины инвазии исследуемую группу можно разделить на две подгруппы (табл. 1).

Среди применяемых методов лечения (табл. 2) преобладало КЛ (453 (82,7 %) пациентки).

В группе с хирургическим лечением (ХЛ), в которую вошли 28 (5,1 %) женщин, пациенткам была

Т а б л и ц а 1. Подгруппы рака эндометрия промежуточного риска в зависимости от степени дифференцировки опухоли

Table 1. Subgroups of patients with endometrial cancer of intermediate risk depending on the differentiation degree of tumor

Стадия степень дифференцировки G	Число пациенток	Средний возраст, лет
IBG1	174	63,4 ± 9,3
IBG2	374	65,4 ± 8,3
Всего	548	64,4 ± 9,1

Т а б л и ц а 2. Распределение пациенток в подгруппах в зависимости от метода лечения рака эндометрия IBG1-2 стадии

Table 2. Distribution of patients in subgroups depending on the method of treatment of endometrial cancer of IBG1-2 stage

Метод лечения	Подстадия и степень дифференцировки G		
	IBG1	IBG2	Итого
КЛ	148	305	453
ХЛ	9	19	28
ЛТ	2	3	5
СХТ	15	47	62
Всего	174	374	548

П р и м е ч а н и е. КЛ – комбинированное лечение (операция и лучевая терапия), ХЛ – хирургическое лечение (стандартная операция), ЛТ – лучевая терапия как самостоятельный метод, СХТ – лечение первичных пациенток с использованием химиотерапии.

Результаты и их обсуждение. Показатели 5-летней выживаемости при РЭ IBG1-2 стадии, а также в подгруппах в зависимости от глубины инвазии в миометрий представлены в табл. 3.

Т а б л и ц а 3. Общая, уточненная и безрецидивная 5-летняя выживаемость при раке эндометрия IBG1-2 стадии, %

Table 3. Overall, cancer-specific, disease-free 5-year survival at the endometrial cancer of IBG1-2 stage, %

Стадия, подстадия, глубина инвазии в миометрий и степень злокачественности G	5-летняя выживаемость		
	общая	уточненная	безрецидивная
IBG1-2 стадия ($n = 548$)	$83,7 \pm 1,6$	$91,2 \pm 1,2$	$88,4 \pm 1,4$
Подстадия:			
IBG1 ($n = 174$)	$84,5 \pm 2,8$	$92,4 \pm 2,1$	$90,9 \pm 2,2$
IBG2 ($n = 374$)	$83,3 \pm 2,0$	$90,5 \pm 1,6$	$87,2 \pm 1,8$

П р и м е ч а н и е. n – число пациенток.

Как видно из табл. 4, различия в подгруппах статистически незначимы.

Т а б л и ц а 4. Критерии значимости показателя выживаемости (p) при раке эндометрия IBG1-2 стадии

Table 4. Criteria for the significance of survival indicator (p) with endometrial cancer of IBG1-2 stage

Сравниваемые подгруппы	Выживаемость		
	общая	уточненная	безрецидивная
IBG1 стадия IBG2 стадия	0,527	0,496	0,222

IBG1 стадия. В эту группу вошли 174 пациентки, из них КЛ получили 148 женщин, ХЛ – 9, лечение по схеме СХТ – 15, ЛТ – 2 пациентки.

Как видно на рис. 1, КЛ имеет преимущества перед остальными методами лечения. Отсутствуют статистически значимые различия с группой СХТ, что свидетельствует о том, что ХТ не улучшила общей выживаемости. Кроме того, ХТ не улучшила и результатов ХЛ. Назначение ХТ при РЭ IBG1 стадии неоправданно. Та же картина наблюдается и при раково-специфической и безрецидивной выживаемости (рис. 2, 3).

выполнена только стандартная ГС-БСО без тазовой ЛАЭ, что идет вразрез с общепринятыми рекомендациями. Не ясно, по каким причинам операция не была дополнена тазовой ЛАЭ либо адъювантной ДЛТ.

Как самостоятельный метод ЛТ использована в лечении 5 (0,9 %) женщин.

У 62 (11,3 %) женщин в схему первичного лечения была включена ХТ. В настоящее время идут дебаты в отношении назначения ХТ в группе высокого риска РЭ, поскольку убедительных данных в пользу ее проведения не получено. В отношении же группы промежуточного риска указано, что ХТ в данной ситуации не показана. Несмотря на это, каждой десятой пациентке с РЭ IBG1-2 стадии была проведена ХТ.

Расчеты производили от даты начала лечения и от даты констатации полной ремиссии. Первичной конечной точкой в исследовании считали время до наступления исхода. Методом Каплан–Мейер рассчитывали 5-летнюю общую, раково-специфическую (уточненную), безрецидивную выживаемость. Расчеты производили с использованием программного пакета Statistica (v. 10.0).

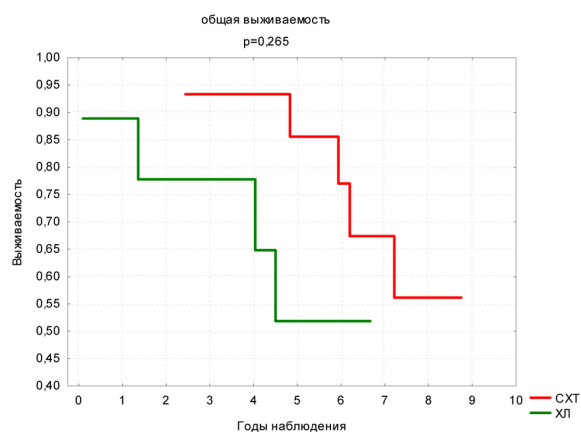
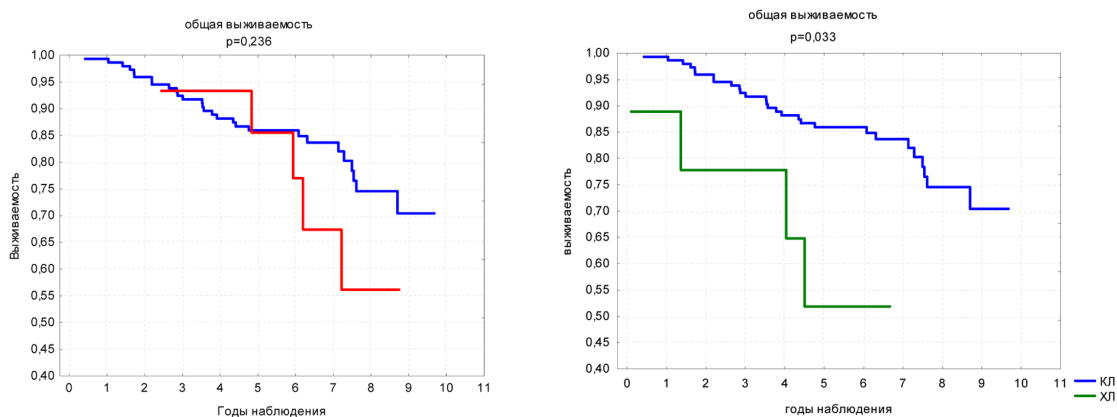


Рис. 1. Общая выживаемость при РЭ IBG1 стадии в зависимости от применяемой методики лечения
Fig. 1. Overall survival rate of patients with endometrial cancer of IBG1 stage depending on the used treatment technique

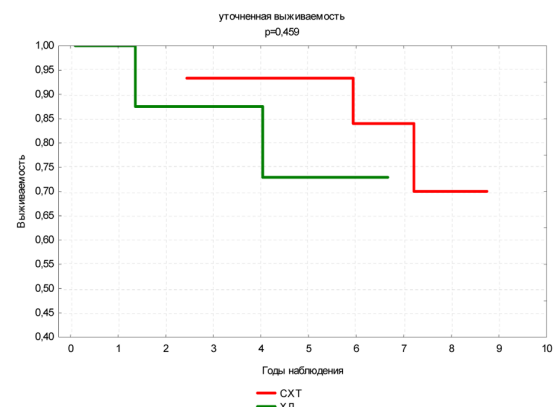
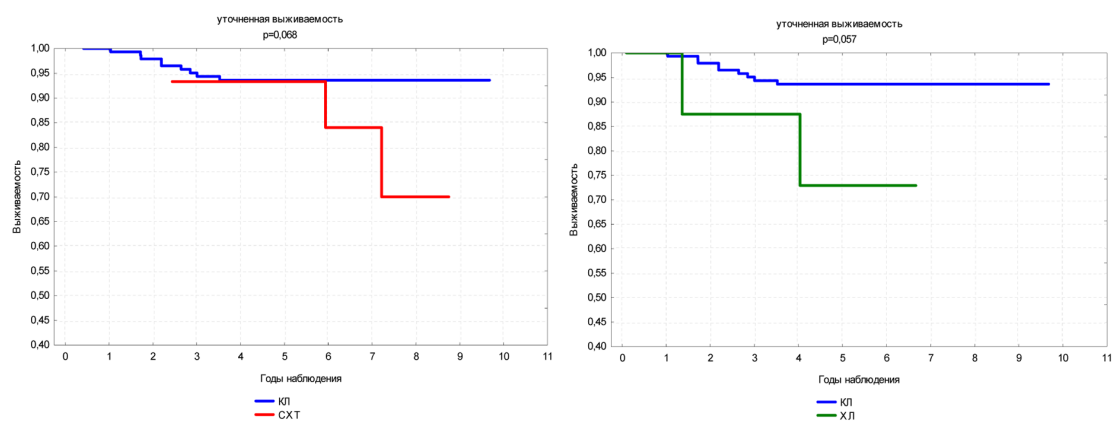


Рис. 2. Уточненная выживаемость при РЭ IBG1 стадии в зависимости от применяемой методики лечения
Fig. 2. Cancer-specific survival rate of patients with endometrial cancer of IBG1 stage depending on the used treatment technique

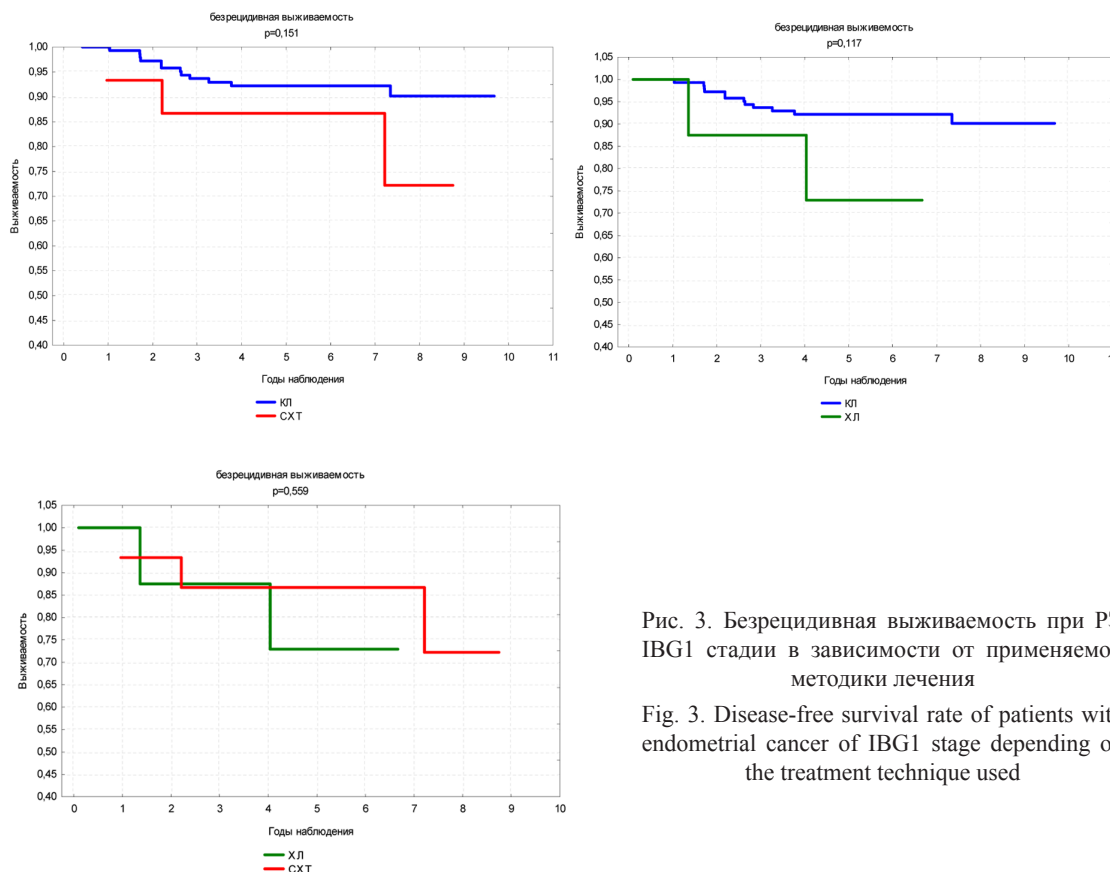


Рис. 3. Безрецидивная выживаемость при РЭ IBG1 стадии в зависимости от применяемой методики лечения

Fig. 3. Disease-free survival rate of patients with endometrial cancer of IBG1 stage depending on the treatment technique used

Полученные данные свидетельствуют о том, что в этой подгруппе наилучшие результаты получены при КЛ, следовательно, операцию необходимо дополнять ЛТ. С другой стороны, стандартной операцией при этой стадии считается ГС-БСО с тазовой ЛАЭ. Но такая операция была выполнена только в 8 случаях, в остальных 140 случаях хирургическое вмешательство было ограничено простой ГС-БСО без регионарной ЛАЭ. Требуется дальнейшего изучения прогностическая роль ЛТ как дополнения именно при выполнении расширенных операций.

Несмотря на то что в рамках КЛ у 148 пациенток применялись разные методики предоперационной и адъювантной ЛТ (ПБТ-ХР – у 3, ПБТ-ХР-ДЛТ – у 5, ПБТ-ХС – у 19, ПБТ-ХС-ДЛТ – у 96, ХС-ДЛТ – у 25), в ряде случаев имелись различия в показателях общей выживаемости (рис. 4).

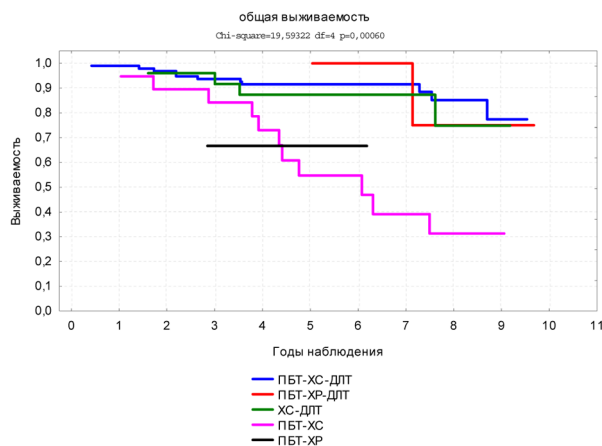


Рис. 4. Общая выживаемость при раке эндометрия IBG1 стадии в зависимости от применяемой методики комбинированного лечения

Fig. 4. Overall survival rate of patients with endometrial cancer of IBG1 stage depending on the method of combined treatment

Самой распространенной была схема лечения, при которой выполняли предоперационную БТ, простую ГС-БСО и адъювантную ДЛТ на область таза. Однако, как видно на рис. 4, одинаковую эффективность показали все методики, которые включали ДЛТ. Выполнение расширенной операции за счет тазовой ЛАЭ или проведение предоперационной БТ не улучшило отдаленных результатов лечения в тех случаях, когда была назначена ДЛТ. А вот отказ от ДЛТ при выполнении простой ГС после предоперационной БТ статистически значительно ухудшил отдаленные результаты лечения

Самой распространенной была схема лечения, при которой выполняли предоперационную БТ, простую ГС-БСО и адъювантную ДЛТ на область таза. Однако, как видно на рис. 4, одинаковую эффективность показали все методики, которые включали ДЛТ. Выполнение расширенной операции за счет тазовой ЛАЭ или проведение предоперационной БТ не улучшило отдаленных результатов лечения в тех случаях, когда была назначена ДЛТ. А вот отказ от ДЛТ при выполнении простой ГС после предоперационной БТ статистически значительно ухудшил отдаленные результаты лечения

($p = 0,000$, $p = 0,008$, $p = 0,05$ при проведении ПБТ-ХС-ДЛТ, ХС-ДЛТ и ПБТ-ХР-ДЛТ соответственно). По схеме ПБТ-ХР, когда была выполнена расширенная операция, пролечено всего 3 женщины, поэтому делать выводы об эффективности этой методики преждевременно из-за недостаточного числа наблюдений. Можно лишь констатировать, что в случае сохранения имеющейся тенденции, вероятно, отдаленные результаты могут быть сопоставимы с теми, когда применялись методики с ДЛТ. Неблагоприятные результаты лечения по схеме ПБТ-ХС по сравнению с таковыми при применении других методик еще раз подчеркивают, что при РЭ промежуточного риска, в частности IBG1 стадии, важным элементом является обеспечение локального и регионарного контроля. Локальный контроль обеспечивают ГС-БСО, а также БТ и ДЛТ, поскольку адьювантная ЛТ проводится на всю на область таза (с блоком или без), регионарный контроль – тазовая ЛАЭ, а также ДЛТ. Использование при исследуемой стадии РЭ метода, который не обеспечивает регионарный контроль, явно недостаточно. При этом велика вероятность того, что для обеспечения регионарного контроля одной методики (тазовой ЛАЭ или ДЛТ на область таза) будет достаточно (результаты лечения по схемам ПБТ-ХС-ДЛТ и ПБТ-ХР-ДЛТ представлены на рис. 4). В то же время для обеспечения локального контроля необходимо применение двух методик. Назначение большего числа методик для обеспечения локального контроля также излишне (в качестве примера можно привести схему ПБТ-ХС-ДЛТ, результаты лечения при которой не отличались от результатов лечения, проводимого по схеме ХС-ДЛТ).

Данные об общей выживаемости не подтвердились при анализе безрецидивной выживаемости (рис. 5). Как оказалось, ни одна из схем КЛ не имела преимуществ по показателю выживаемости. Результаты лечения по схеме ПБТ-ХР не сравнивали из-за малого числа наблюдений. По этим же причинам были получены очень хорошие показатели выживаемости при лечении по схеме ПБТ-ХР-ДЛТ. Итерпретация полученных данных при использовании остальных методов КЛ была затруднена, поскольку неожиданное отсутствие различий, как можно предположить, было связано с недостаточным числом наблюдений и настоящему ретроспективному исследованию не хватило мощности. Результаты безрецидивной выживаемости оказались лучше, чем обшей, как и при РЭ низкого риска. Скорей всего, это связано с тем, что РЭ страдают пожилые

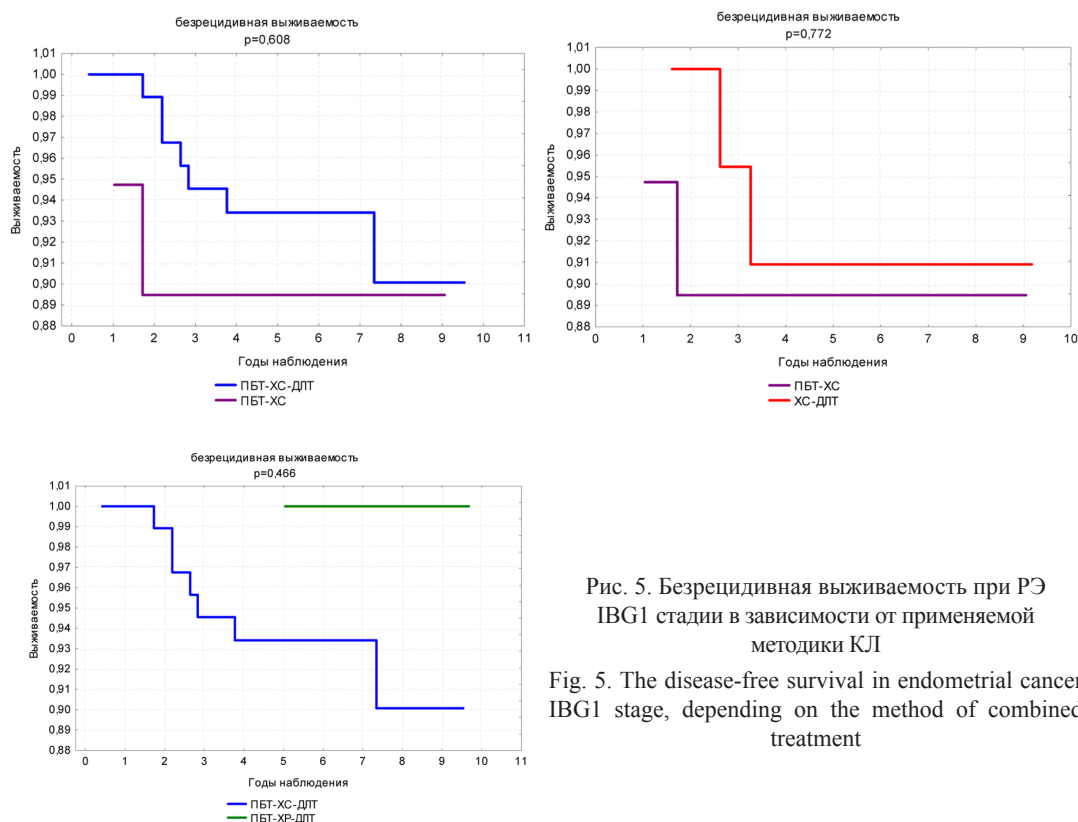


Рис. 5. Безрецидивная выживаемость при РЭ IBG1 стадии в зависимости от применяемой методики КЛ

Fig. 5. The disease-free survival in endometrial cancer IBG1 stage, depending on the method of combined treatment

женщины с сопутствующими и конкурирующими заболеваниями, при которых неблагоприятные исходы наблюдаются чаще, чем от рака. Прогноз в отношении конкурирующих и сопутствующих заболеваний при РЭИБG1 стадии оказался значительно хуже, чем при раке.

Во всей группе КЛ имели место один локальный рецидив в культе влагалища после лечения по схеме ПБТ-ХР и один регионарный рецидив в забрюшинных лимфоузлах после лечения по схеме ХС-ДЛТ (у этой же пациентки выявлены метастазы в паховых лимфоузлах и канцероматоз). Также установлен один рецидив в послеоперационном рубце после применения схемы ПБТ-ХС-ДЛТ, метастазы в легких у двух женщин после лечения по этой же схеме и у одной после лечения по схеме ХС-ДЛТ.

Оценить результаты лечения другими методами при РЭ ИВG1 стадии затруднительно из-за малого числа случаев.

IBG2 стадия. В эту группу были включены 374 женщины. Из них КЛ было проведено в 305 случаях, ХЛ – в 19, лечение СХТ – в 47 и ЛТ как самостоятельный метод лечения был использован в 3 случаях. Как и ожидалось, и в этой группе КЛ продемонстрировало наилучшие результаты выживаемости по сравнению с другими методами (рис. 6).

На рис. 6 не представлены данные по уточненной и безрецидивной выживаемости при ЛТ, так как из трех пациенток у одной неблагоприятный исход наступил по другим причинам, а сведения о двух других в настоящее время являются цензурированными. При попарном сравнении групп по методам лечения получены статистически значимые различия по показателю общей выживаемости между всеми группами (табл. 5). Не получено статистически значимых различий при расчете уточненной и безрецидивной выживаемости между КЛ и ХЛ и между ХЛ и СХТ, но выявлены высокозначимые различия между КЛ и СХТ. Исходя из этого, можно сделать двоякие выводы. С одной стороны, отсутствие статистически значимых различий в ретроспективном исследовании между КЛ и ХЛ можно объяснить разным числом пациенток в группах. С другой стороны, если ХЛ выполнено в рекомендованном для этой группы расширенном объеме (ГС-БСО с тазовой ЛАЭ), можно сделать допущение о том, что дополнение операции ЛТ не улучшит показатель выживаемости. Но в настоящем исследовании операцию выполняли в

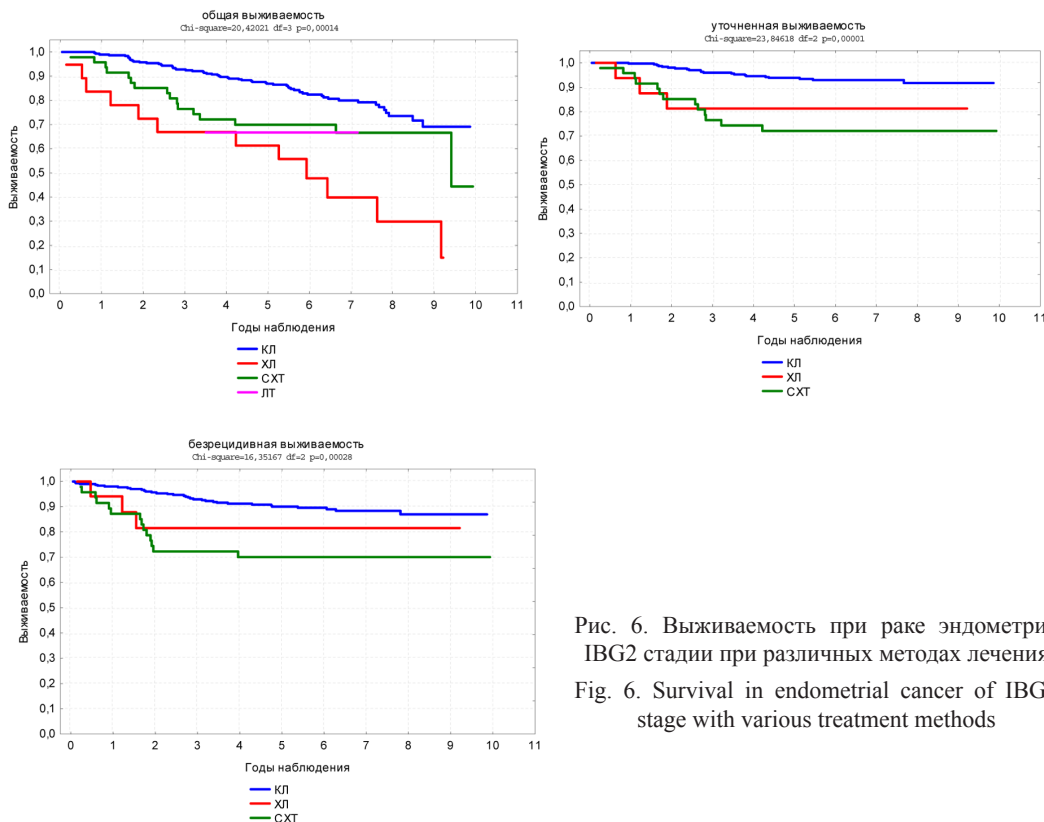


Рис. 6. Выживаемость при раке эндометрия IBG2 стадии при различных методах лечения
 Fig. 6. Survival in endometrial cancer of IBG2 stage with various treatment methods

объеме ГС-БСО без тазовой ЛАЭ, следовательно, делать такое допущение применительно к настоящему исследованию не представляется возможным. По всей видимости, отсутствие различий связано с разным числом пациенток в группах сравнения.

Как видно из табл. 5, несмотря на имеющиеся статистические нюансы ретроспективного исследования, применение КЛ в этой группе предпочтительно.

Разные схемы КЛ применены у 305 пациенток (ПБТ-ХС-ДЛТ – у 219, ПБТ-ХР-ДЛТ – у 13, ПБТ-ХС – у 23, ПБТ-ХР – у 2, ХС-ДЛТ – у 43, ХР-ДЛТ – у 4, ДЛТ-ХС-ДЛТ – у 1). Подавляющему числу женщин лечение проведено по схеме ПБТ-ХС-ДЛТ.

Отсутствие статистически значимых различий при сравнении показателей общей выживаемости при применении всех схем лечения можно объяснить разным числом пациенток в сравниваемых группах. Так, если сравнить все схемы лечения с самой распространенной схемой ПБТ-ХС-ДЛТ по показателю общей выживаемости, то значимых различий не установлено: при ПБТ-ХР-ДЛТ $p = 0,988$, при ПБТ-ХС $p = 0,245$, при ПБТ-ХР $p = 0,559$, при ХС-ДЛТ $p = 0,859$, при ХР-ДЛТ $p = 0,335$, при ДЛТ-ХС-ДЛТ $p = 0,605$. На рис. 7 представлены показатели общей выживаемости при четырех наиболее часто используемых схемах лечения.

Несмотря на отсутствие статистически значимых различий, на рис. 7 хорошо заметно, что показатель выживаемости на 9-м году наблюдения выше при использовании схем лечения с применением адъювантной ДЛТ. Таким образом, если при применении различных методик КЛ статистически значимых различий не получено (ввиду разного числа пациенток), то наблюдается тренд в пользу проведения ДЛТ, которая, как известно, участвует в обеспечении локального и регионарного контроля. Из трех методов КЛ, которые на 9-м году наблюдения имели практически одинаковую эффективность по показателю выживаемости, как было указано выше, наиболее предпочтительно использовать те, которые обеспечивают локальный контроль с применением не более двух методик и регионарный контроль с применением не более одной методики. Этим требованиям отвечает схема ХС-ДЛТ. Лечение по схеме ПБТ-ХС-ДЛТ носило избыточный характер, так как локальный контроль был обеспечен всеми тремя методиками лечения. По этой же причине схема ПБТ-ХР-ДЛТ была примером избыточного лечения в отношении как локального контроля, так и регионарного, поскольку назначалась ДЛТ на область таза после удаления метастатически неизмененных тазовых лимфоузлов. Логично предположить, что прогностическая значимость тазовой ЛАЭ соответствует адъювантной ДЛТ, поэтому необходимо воздерживаться от ДЛТ в случае выполнения ЛАЭ.

Всего в группе КЛ зафиксировано 28 рецидивов у 25 женщин (табл. 6). При лечении по схеме ПБТ-ХС-ДЛТ установлено 8 локальных рецидивов, 3 регионарных рецидива в тазовых лимфоузлах, 1 в забрюшинных лимфоузлах, 5 в легких, 2 случая канцероматоза, по 1 рецидиву в печени и мягких тканях.

Отдаленные метастазы зафиксированы в одном случае в печени после лечения

Таблица 5. Критерии значимости показателя выживаемости (p) при различных методах лечения пациенток с РЭ IBG2 стадии

Table 5. Criteria for significance of the survival rate (p) for different treatment methods patients with endometrial cancer IBG2 stage

Группы сравнения	Выживаемость		
	общая	уточненная	безрецидивная
КЛ и ХЛ	0,000	0,086	0,324
КЛ и СХТ	0,047	0,000	0,000
ХЛ и СХТ	0,027	0,571	0,447

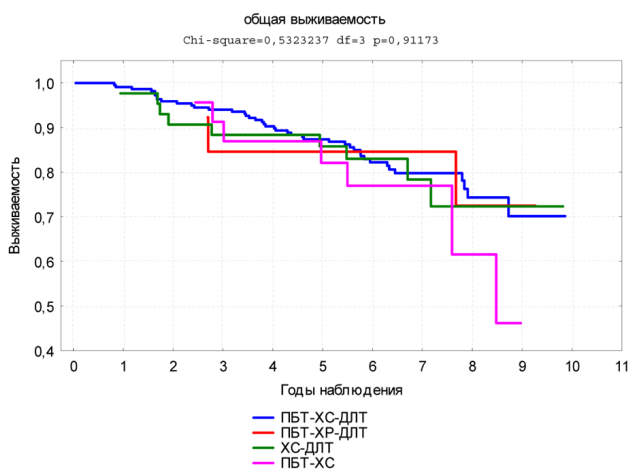


Рис. 7. Общая выживаемость при раке эндометрия IBG2 стадии при наиболее часто применяемых схемах комбинированного лечения

Fig. 7. Overall survival in endometrial cancer of the IBG2 stage with the most commonly used combination treatment regimens

Т а б л и ц а 6. Частота и локализация рецидивов при КЛ РЭ IBG2 стадии

Table 6. Frequency and localization of recurrences in combined treatment of endometrial cancer of IBG2 stage

Схема лечения	Локализация рецидивов				
	Локальные	Тазовые	Забрюшинные	Отдаленные	Итого
ПБТ-ХС-ДЛТ	8	3	1	9	21
ПБТ-ХР-ДЛТ	2	1	1	1	5
ПБТ-ХС	–	–	–	–	–
ПБТ-ХР	–	–	–	–	–
ХС-ДЛТ	1	–	–	1	2
ХР-ДЛТ	–	–	–	–	–
ДЛТ-ХС-ДЛТ	–	–	–	–	–
Всего	11	4	2	11	28

по схеме ПБТ-ХР-ДЛТ и в одном случае в легких после лечения по схеме ХС-ДЛТ. Как видно из табл. 6, локальные рецидивы отмечались в тех группах, в которых проводилась адъювантная ДЛТ (ситуация, обратная той, которая зафиксирована при анализе общей выживаемости). Причем частота локальных рецидивов сопоставима с частотой отдаленных метастазов, хотя в целом в группе промежуточного риска отдаленных метастазов зафиксировано больше, чем локальных рецидивов. Отсутствие локальных рецидивов в других подгруппах КЛ, вероятно, связано с недостаточным числом наблюдений. Неясен механизм развития локальных рецидивов в случаях, когда в этой зоне выполнена операция и дважды до нее и после нее проведена ЛТ, т. е. использованы все возможные методики предотвращения локальных рецидивов. А причиной появления регионарного рецидива в тазовых лимфоузлах после выполнения тазовой ЛАЭ и адъювантной ДЛТ скорее всего можно считать нерадикально и некачественно выполненную расширенную операцию, в частности один из ее этапов – тазовую ЛАЭ.

Как видно из табл. 6, в целом методы КЛ при РЭ IBG2 стадии в Беларуси стандартизованы, несмотря на ряд недостатков. Логично предположить, что и показатели выживаемости по регионам будут отличаться несильно или не будут отличаться вовсе. Однако это не так (рис. 8). Разница в 5-летней общей выживаемости между регионами с самой высокой и самой низкой выживаемостью составила более 25 %, а 5-летняя безрецидивная – более 20 %. Причем после 6 лет на 9-м году наблюдения эта разница только увеличилась. Так, например, общая выживаемость пациенток Минской области статистически значимо выше, чем в Могилевской ($p = 0,000$).

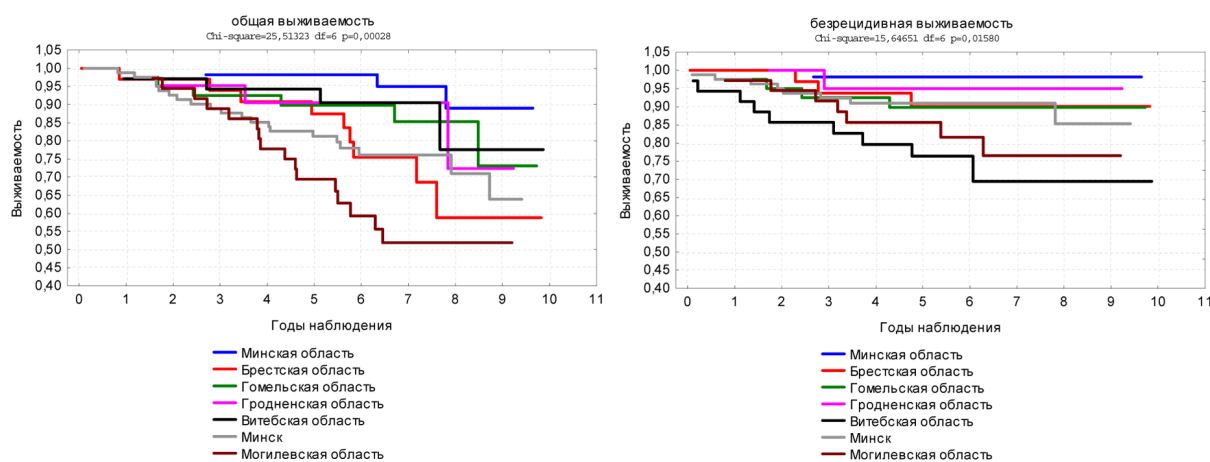


Рис. 8. Общая и безрецидивная выживаемость при РЭ IBG2 стадии по регионам республики в зависимости от применяемой методики КЛ

Fig. 8. General and disease-free survival in endometrial cancer of the IBG2 stage in the regions of the Republic, depending on the applied technique of combined treatment

По показателю безрецидивной выживаемости получены статистически высокозначимые различия между Минской областью как регионом с самой высокой выживаемостью и Витебской областью ($p = 0,000$), значимые различия с Могилевской областью ($p = 0,003$) и Минском ($p = 0,046$), отсутствуют статистически значимые различия с Брестской ($p = 0,100$), Гомельской ($p = 0,07$) и Гродненской ($p = 0,447$) областями.

Значительно отличающиеся показатели выживаемости по регионам могут служить свидетельством качества лечения, особенно безрецидивной выживаемости. Если доверять ретроспективным данным, а оснований этого не делать нет, существуют проблемы в Витебской и Могилевской областях, а также в г. Минске (табл. 7).

Т а б л и ц а 7. Число рецидивов при РЭ IBG2 стадии по регионам

Table 7. Number of relapses at the endometrial cancer of IBG2 stage by regions

Регион	Число пациенток	Число рецидивов (% от общего числа пациенток)
Брестская область	34	2 (2,9)
Витебская область	35	10 (28,6)
Гомельская область	40	1 (2,5)
Гродненская область	21	1 (4,8)
Минск	82	6 (7,3)
Минская область	57	1 (1,8)
Могилевская область	36	7 (19,4)
Всего	305	28 (9,1)

Высокие показатели не только числа, но и частоты рецидивов в ряде регионов высветили проблемы, требующие решения. При этом следует учесть, что методы лечения стандартизованы, а значит, больших отличий быть не должно. Но реальная ситуация показала наличие различий, что может быть связано как с качеством выполняемых операций, так и с качеством проводимой ЛТ.

Заключение. Установлено, что в целом методики лечения РЭ IBG1-2 стадии не соответствуют современным рекомендациям, но при этом результаты лечения можно считать относительно удовлетворительными. Имеется диссонанс в объеме оперативного и назначении адъювантного лечения. Наилучшие результаты лечения получены при КЛ с применением ДЛТ, что ожидаемо, поскольку в подавляющем большинстве случаев выполняли простую ГС-БСО. Вместе с тем имелись случаи как избыточного, так и недостаточного лечения. Согласно результатам настоящего ретроспективного исследования, проведение ХТ не улучшало результатов лечения, а следовательно, она не показана.

При КЛ РЭ IBG1 стадии показатели общей выживаемости при включении в схемы лечения методики ДЛТ оказались значительно выше, а при применении методов, в схеме которых отсутствовал регионарный контроль, результаты были неудовлетворительными. Также не улучшило показатели выживаемости использование более чем одного метода регионарного контроля и более двух методов локального контроля. Однако полученные данные не были подтверждены при анализе показателей безрецидивной выживаемости. Необходимо дальнейшее накопление случаев КЛ, а также проведение проспективных исследований с адекватным и сопоставимым числом пациенток в группах исследования.

При РЭ IBG2 стадии наиболее эффективным является КЛ. Назначение ХТ ухудшает результаты лечения и снижает продолжительность жизни. Операцию в объеме простой ГС-БСО нельзя считать адекватным методом лечения в этой группе. Необходимо оценить прогностическую значимость расширенной операции за счет дополнения простой ГС-БСО тазовой ЛАЭ.

Из различных методов КЛ наилучшие результаты отмечались в тех случаях, когда стандартная операция была дополнена адъювантными воздействиями, обеспечивающими регионарный контроль. К таким методикам относилась ДЛТ на область таза, но только тогда, когда не выполнялась тазовая ЛАЭ. Также можно сделать вывод о том, что совместное применение в схеме

лечения тазовой ЛАЭ и адьювантной ДЛТ на область таза нецелесообразно, поскольку не влияет на показатель выживаемости. Как было указано выше, повысить эффективность лечения можно при использовании одного метода регионарного контроля. Дополнительное облучение зоны удаленных лимфоузлов при отсутствии в них метастазов можно считать избыточным лечением, не приносящим никакой пользы. Учитывая это, а также длительность адьювантной ДЛТ, представляется более предпочтительным в этой группе выполнение тазовой ЛАЭ, которая, по данным литературы, обеспечивает адекватный регионарный контроль без каких-либо последующих воздействий, а к адьювантной ДЛТ следует прибегать в тех случаях, когда по каким-то причинам регионарная ЛАЭ не выполнялась.

Применение локальной БТ до выполнения простой ГС-БСО показало худшие результаты по сравнению с адьювантной ДЛТ, и этот метод лечения можно считать неадекватным. Однако при расширенной операции эта методика представляет интерес, поскольку усиливает локальный контроль гистерэктомии. В данном случае речь может идти только об адьювантной брахитерапии, поскольку все критерии необходимости адьювантного лучевого лечения оцениваются на основании морфологического исследования после операции. Необходимы дальнейшие исследования в этом направлении, чтобы оценить жизнеспособность этой теории.

Установлены также различия в показателях выживаемости при РЭ IBG2 стадии в регионах. Несмотря на то что методы лечения этой стадии РЭ стандартизованы, полученные различия могут быть свидетельством недостаточной эффективности качества лечения в ряде регионов республики. В областях с наиболее низкими показателями выживаемости необходимо обратить внимание на технику операций, насколько адекватно выполнена экстрафасциальная гистерэктомия, на длину резецированной влагиалищной манжеты, на сроки начала, дозы и длительность лучевой терапии, на размеры полей облучения и объем облучаемых тканей, на оборудование для ЛТ и т. д. Возможно, высокая частота рецидивов в регионе обусловлена недостаточным на фоне остальных регионов республики соблюдением этих параметров.

Следует также отметить, что для оценки эффективности методов лечения РЭ IBG1-2 стадии необходимо проведение проспективных рандомизированных исследований с более высоким уровнем доказательности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Malkasian, G. D. Carcinoma of the endometrium: effect of stage and grade on survival / G. D. Malkasian // *Cancer*. – 1978. – Vol. 41, N 3. – P. 996–1001.
2. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicenter randomised trial. PORTEC Study Group. Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma / C. L. Creutzberg [et al.] // *Lancet*. – 2000. – Vol. 355, N 9213. – P. 1404–1411.
3. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecology Oncology Group study / H. M. Keys [et al.] // *Gynecologic Oncology*. – 2004. – Vol. 92, N 3. – P. 744–751.
4. Endometrial cancer: a review and current management: part I. SGO Clinical Practice Endometrial Cancer Working Group / W. M. Burke [et al.] // *Gynecologic Oncology*. – 2014. – Vol. 134, N 2. – P. 385–392.
5. Endometrial cancer: a review and current management: part II. SGO Clinical Practice Endometrial Cancer Working Group / W. M. Burke [et al.] // *Gynecologic Oncology*. – 2014. – Vol. 134, N 2. – P. 393–402.
6. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up / N. Colombo [et al.] // *Intern. J. of Gynecological Cancer*. – 2016. – Vol. 26, N 1. – P. 1–26.
7. McCormick, T. C. Early-stage endometrial cancer: is intravaginal radiation therapy alone sufficient therapy? / T. C. McCormick, H. Cardenes, M. E. Randall // *Brachytherapy*. – 2002. – Vol. 1, N 2. – P. 61–65.
8. External radiotherapy versus vaginal brachytherapy for patients with intermediate risk endometrial cancer / L. L. Lin [et al.] // *Gynecologic Oncology*. – 2007. – Vol. 106, N 1. – P. 215–220.

References

1. Malkasian G. D. Carcinoma of the endometrium: effect of stage and grade on survival. *Cancer*, 1978, vol. 41, no. 3, pp. 996–1001. DOI: 10.1002/1097-0142(197803)41:3<996::AID-CNCR2820410330>3.0.CO;2-A
2. Creutzberg C. L., van Putten W. L., Koper P. C., Lybeert M. L., Jobsen J. J., Wárlám-Rodenhuis C. C., De Winter K. A., Lutgens L. C., van den Bergh A. C., van de Steen-Banasik E., Beerman H., van Lent M. Surgery and postoperative ra-

diotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma. *Lancet*, 2000, vol. 355, no. 9213, pp. 1404–1411. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02139-5

3. Keys H. M., Roberts J. A., Brunetto V. L., Zaino R. J., Spirtos N. M., Bloss J. D., Pearlman A., Maiman M. A., Bell J. G. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecology Oncology Group study. *Gynecologic Oncology*, 2004, vol. 92, no. 3, pp. 744–751. DOI: 10.1016/j.ygyno.2003.11.048

4. Burke W. M., Orr J., Leitao M., Salom E., Gehrig P., Olawaiye A. B., Brewer M., Boruta D., Vilella J., Herzog T., Abu Shahin F. Endometrial cancer: a review and current management: part I. SGO Clinical Practice Endometrial Cancer Working Group. *Gynecologic Oncology*, 2014, vol. 134, no. 2, pp. 385–392. DOI: 10.1016/j.ygyno.2014.05.018

5. Burke W. M., Orr J., Leitao M., Salom E., Gehrig P., Olawaiye A. B., Brewer M., Boruta D., Vilella J., Herzog T., Abu Shahin F. Endometrial cancer: a review and current management: part II. SGO Clinical Practice Endometrial Cancer Working Group. *Gynecologic Oncology*, 2014, vol. 134, no. 2, pp. 393–402. DOI: 10.1016/j.ygyno.2014.06.003

6. Colombo N., Creutzberg C., Amant F., Bosse T., González-Martín A., Ledermann J., Marth C., Nout R., Querleu D., Mirza M. R., Sessa C. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *International Journal of Gynecological Cancer*, 2016, vol. 26, no. 1, pp. 2–30. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000609

7. McCormick T. C., Cardenas H., Randall M. E. Early-stage endometrial cancer: is intravaginal radiation therapy alone sufficient therapy? *Brachytherapy*, 2002, vol. 1, no. 2, pp. 61–65. DOI: 10.1016/S1538-4721(02)00012-0

8. Lilie L. L., Mutch D. G., Rader J. S., Powell M. A., Grigsby P. W. External radiotherapy versus vaginal brachytherapy for patients with intermediate risk endometrial cancer. *Gynecologic Oncology*, 2007, vol. 106, no. 1, pp. 215–220. DOI: 10.1016/j.ygyno.2007.03.024

Информация об авторах

Мавричев Сергей Анатольевич – канд. мед. наук, заведующий лабораторией. Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова (223040, а/г Лесной, Минский район, Минская область, Республика Беларусь). E-mail: mavrichev_@tut.by.

Красный Сергей Анатольевич – член-корреспондент, д-р мед. наук, профессор, заместитель директора. Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова (223040, а/г Лесной, Минский район, Минская область, Республика Беларусь). E-mail: sergeykrasny@tut.by.

Information about the authors

Sergey A. Mavrichev – Ph. D. (Med.), Head of the Department. N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus (Lesnoy, 223040, Minsk district, Minsk region, Republic of Belarus). E-mail: mavrichev_@tut.by.

Sergey A. Krasny – Corresponding Member, Dr. Sc. (Med.), Professor, Deputy Director. N. N. Alexandrov National Cancer Centre (223040, Lesnoy, Minsk district, Minsk region, Republic of Belarus). E-mail: sergeykrasny@tut.by.