

ISSN 1561-8323 (Print)
ISSN 2524-2431 (Online)

МЕДИЦИНА
MEDICINE

УДК 611.664-006.6:615.28(476)
DOI: 10.29235/1561-8323-2018-62-2-217-227

Поступило в редакцию 22.01.2018
Received 22.01.2018

Член-корреспондент С. А. Красный, С. А. Мавричев, А. А. Евмененко, С. В. Тараненко

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

**ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЭНДОМЕТРИЯ ВЫСОКОГО РИСКА
I СТАДИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ТИПА ОПУХОЛИ**

Аннотация. Работа посвящена изучению отдаленных результатов лечения и влияния адъювантной химиотерапии на выживаемость пациенток с раком эндометрия (РЭ) высокого риска I стадии в зависимости от гистологического типа опухоли. В исследование включены 225 пациенток с эндометриоидным раком IBG I стадии и неэндометриоидным раком I стадии (серозная, светлоклеточная, недифференцированная карцинома, карцинома), получавших лечение в Беларуси в 2006–2010 гг. Общая (ОВ), уточненная (УВ) и безрецидивная (БВ) 5-летняя выживаемость при РЭ высокого риска составили $66,7 \pm 3,2$, $77,4 \pm 2,9$ и $77,0 \pm 2,9$ %, 10-летняя – $53,7 \pm 4,5$, $69,7 \pm 4,2$ и $69,3 \pm 4,2$ % соответственно. Не получено статистически значимых различий в выживаемости в зависимости от морфологического типа опухоли, но при этом эндометриоидная карцинома IBG 3 стадии определена как наиболее благоприятная форма РЭ высокого риска, а недифференцированная карцинома и карциносаркома – самые неблагоприятные формы. Не получено статистически значимых различий по показателям ОВ, УВ и БВ между эндометриоидной карциномой IBG 3 стадии и неэндометриоидными формами РЭ I стадии, но при этом разница в 5-летней выживаемости составила около 10 % в пользу эндометриоидной карциномы. Присоединение адъювантной химиотерапии не улучшило отдаленных результатов лечения по сравнению с комбинированным лечением в целом, а также по отдельности в группах IBG 3 стадии эндометриоидной карциномы и неэндометриоидного РЭ I стадии. При этом в обеих группах разница в 5-летней ОВ составила около 10 % в пользу подгрупп с химиотерапией. Таким образом, вопрос о роли химиотерапии в лечении при РЭ высокого риска не решен и требует дальнейших исследований.

Ключевые слова: рак эндометрия I стадии, высокий риск, адъювантное лечение, химиотерапия

Для цитирования: Отдаленные результаты лечения рака эндометрия высокого риска I стадии в зависимости от морфологического типа опухоли / С. А. Красный [и др.] // Докл. Нац. акад. наук Беларуси. – 2018. – Т. 62, № 2. – С. 217–227. DOI: 10.29235/1561-8323-2018-62-2-217-227

Corresponding Member S. A. Krasny, S. A. Mavrichev, A. A. Evmenenko, S. V. Taranenko

N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

**LONG-TERM RESULTS OF TREATMENT OF ENDOMETRIAL CANCER OF HIGH-RISK STAGE I
DEPENDING ON THE MORPHOLOGICAL TUMOR TYPE**

Abstract. The work is devoted to the study of the long-term results of treatment and the effect of adjuvant chemotherapy on the survival of patients with endometrial cancer (EC) of high-risk stage I, depending on the histological tumor type. The study included 225 patients with endometrial cancers of the IBG1 stage and nonendometrioid stage I cancer (serous, clear cell, undifferentiated carcinoma, carcinosarcoma) who received treatment in Belarus in 2006–2010. The overall (OS), cancer-specific (CSS) and disease-free (DFS) 5-year survival in high-risk EC was 66.7 ± 3.2 , 77.4 ± 2.9 and 77.0 ± 2.9 % 10-year-old – 53.7 ± 4.5 , 69.7 ± 4.2 and 69.3 ± 4.2 % respectively. There were no statistically significant differences in the survival, depending on the morphological tumor type, but the endometrioid carcinoma of the IBG3 stage is defined as the most favorable form of the high-risk EC, and the undifferentiated carcinoma and carcinosarcoma are the most unfavorable forms. There were no statistically significant differences in OS, CSS and DFS between the endometrioid carcinoma of the IBG3 stage and the nonendometrioid forms of the EC stage I and the difference in the 5-year survival was about 10 % in favor of endometrioid carcinoma. Adjunctive chemotherapy did not improve the long-term outcome of treatment in general, as well as separately in the IBG3 stage of the endometrioid carcinoma stage and the nonendometrioid EC stage I. In the both groups, the difference

in the 5-year OS was about 10 % in favor of the subgroups with chemotherapy. Thus, the question of the role of chemotherapy in treatment with high-risk EC is not resolved and requires further research.

Keywords: endometrial cancer of stage I, high risk, adjuvant treatment, chemotherapy

For citation: Krasny S. A., Mavrichev S. A., Evmenenko A. A., Taranenko S. V. Long-term results of treatment of endometrial cancer of high-risk stage I depending on the morphological tumor type. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2018, vol. 62, no. 2, pp. 217–227 (in Russian). DOI: 10.29235/1561-8323-2018-62-2-217-227

Введение. К раку эндометрия (РЭ) высокого риска I стадии относят эндометриоидную карциному IBG 3 стадии, а также неэндометриоидные опухоли: серозную, светлоклеточную, недифференцированную карциному и карциносаркому I стадии [1]. Группа высокого риска для этих опухолей определена в связи с тем, что они имеют высокий потенциал к развитию локо-регионарных рецидивов и отдаленных метастазов уже при I стадии заболевания после радикального лечения. Лечение РЭ высокого риска I стадии включает в себя операцию и адъювантные воздействия. Стандартной операцией в настоящее время принято считать простую гистерэктомию с билатеральной сальпинго-оофорэктомией (ГС-БСО), тазовой лимфаденэктомией (ЛАЭ) и оментэктомией. Вопрос о необходимости удаления забрюшинных лимфоузлов, как второй регионарной группы, дискутируется и не решен. Рандомизированные исследования, посвященные этой теме, не проводились, рекомендации основываются на ретроспективных данных [2; 3].

Стандартом адъювантного лечения ранее считалась послеоперационная дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) на область таза. Однако неудовлетворительные результаты такого лечения, связанные с генерализацией опухоли, подтолкнули к изучению роли химиотерапии (ХТ) как одного из вариантов адъювантного лечения. Эффективность ХТ изучалась как дополнение к адъювантной лучевой терапии (ЛТ), так и при замене ЛТ на ХТ в ряде исследований. Как оказалось, только в одном исследовании были получены статистически значимые различия в пользу применения ХТ при РЭ высокого риска по показателю 5-летней выживаемости без прогрессирования (78 против 69 %, $p = 0,009$) и тренд по показателю 5-летней общей выживаемости (ОВ) (82 против 78 %, $p = 0,07$) [4]. В остальных исследованиях различий в выживаемости в пользу ХТ не получено [5–7].

На выводах по этим исследованиям основаны рекомендации ведущих сообществ. Так, в рекомендациях Society Gynecologic Oncology (SGO, USA) указано, что ХТ при РЭ I стадии не подтверждается имеющимися доказательствами, роль адъювантной ХТ в сочетании с брахитерапией (БТ) в сравнении с адъювантной ДЛТ должна быть определена в будущих исследованиях [8]. Также в отношении светлоклеточной и серозной карциномы обозначено, что и при этих опухолях роль адъювантной терапии не ясна, а имеющиеся данные получены в ретроспективных исследованиях [9].

В последней редакции рекомендаций National Comprehensive Cancer Network (NCCN, USA) наблюдается другая картина. Так, для эндометриоидной карциномы IBG 3 стадии предлагается 2 варианта адъювантного менеджмента в зависимости от наличия/отсутствия дополнительных факторов риска (возраст, лимфососудистая инвазия, размер опухоли, вовлечение нижнего сегмента тела матки, вовлечение желез цервикального канала): 1 – брахитерапия и/или ДЛТ ± ХТ, 2 – ДЛТ и/или БТ ± ХТ [10]. Для серозной, светлоклеточной, недифференцированной карциномы и карциносаркомы рекомендации включают 3 варианта лечебной тактики: 1 – наблюдение, 2 – ХТ ± БТ, 3 – ХТ ± ДЛТ.

В европейском ESMO-ESGO-ESTRO консенсусе указано, при РЭ высокого риска IBG 3 стадии эндометриоидной карциноме после хирургического стадирования, когда известен статус лимфоузлов, ДЛТ может быть назначена для снижения локо-регионарных рецидивов, БТ может быть назначена для снижения локальных рецидивов, роль ХТ изучается [11]. При серозном и светлоклеточном раке ХТ должна быть рассмотрена как вариант адъювантного лечения, при этом при IA стадии и отсутствии лимфососудистой инвазии нужно рассмотреть вопрос только об адъювантной БТ без ХТ, а при IB стадии может быть рассмотрен вопрос о ХТ. Однако сила и уровень доказательности этих рекомендаций низкие. При недифференцированной карциноме и карциносаркоме рекомендована ХТ, а вопрос о ДЛТ изучается. В июне 2017 г. этими же авторами на сайте ESMO было опубликовано электронное обновление Endometrial Cancer Algorithms, в которых при РЭ IBG 3 стадии эндометриоидной карциноме при известном статусе лимфоузлов

(т. е. при выполнении лимфаденэктомии) рекомендована только адъювантная ДЛТ, а адъювантная БТ может быть рассмотрена как альтернативная опция. При неизвестном статусе лимфоузлов рекомендована адъювантная ДЛТ и может быть назначена ХТ [12].

Таким образом, четкого представления об эффективности ХТ при РЭ высокого риска I стадии в настоящее время нет, однако вопрос о ХТ не снят с повестки и, по всей видимости, это связано с низкой выживаемостью пациенток и сохраняющимся высоким риском прогрессирования в виде отдаленных метастазов. Имеющиеся рекомендации предлагают клиницисту принимать компромиссные решения.

Цель исследования – изучение отдаленных результатов лечения и влияния адъювантной химиотерапии на выживаемость пациенток с РЭ высокого риска I стадии в зависимости от гистологического типа опухоли.

Материалы и методы исследования. Материалом для исследования послужили данные о результатах лечения 225 пациенток, страдающих РЭ высокого риска I стадии, получивших лечение в Беларуси за период 2006–2010 гг. Сведения о пациентках получены из белорусского канцер-регистра, по амбулаторным картам уточнены подстадия заболевания, гистологический тип опухоли, степень ее дифференцировки, объем операции, схема лечения, объем и тип ЛТ, судьба пациенток, дата начала и окончания лечения. Стадии и подстадии РЭ приведены в соответствие с классификацией TNM Международного Противоракового Союза и FIGO 2016 г. [13].

Средний возраст пациенток составил $63,9 \pm 0,7$ года. У 140 (62,2 %) женщин операция с лучевой терапией была дополнена химиотерапией (группа СХТ), в 68 случаях (30,2 %) проведено комбинированное лечение (группа КЛ), 6 пациенткам (2,6 %) выполнена только операция (группа ХЛ), в 11 случаях (4,8 %) – только лучевая терапия (группа ЛТ) (табл. 1).

Т а б л и ц а 1. Виды лечения РЭ высокого риска в Беларуси в 2006–2010 гг.

Table 1. Types of treatment of high-risk EC in Belarus in 2006–2010

Метод лечения Treatment method	Число пациенток (%) Number of patients (%)	Средний возраст Middle age
КЛ	68 (30,2)	$67,6 \pm 1,4$
ХЛ	6 (2,6)	$66,0 \pm 7,0$
ЛТ	11 (4,8)	$68,8 \pm 3,1$
СХТ	140 (62,2)	$61,4 \pm 0,8$
Всего	225 (100)	$63,9 \pm 0,7$

Примечания: 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.

Note: КЛ – combined treatment (operation and radiation therapy), ХЛ – surgery treatment (standard operation), ЛТ – radiation therapy as an independent method, СХТ – chemotherapy treatment of primary patients.

При КЛ использовали пред- и/или послеоперационную ЛТ, оперативное лечение в объеме стандартной (ХС) или расширенной операции (ХР) (табл. 2). Предоперационная ЛТ проведена в виде предоперационной брахитерапии (ПБТ) однократным сеансом в разовой очаговой дозе 13,5 Гр накануне операции, послеоперационная – в виде дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) обычными фракциями по 2 Гр до суммарной очаговой дозы (СОД) 40–44 Гр на область малого таза с включением регионарных зон (тазовых лимфоузлов). Стандартная операция включала в себя простую гистерэктомию с билатеральной сальпинго-оофорэктомией (ГС-БСО). Расширенная операция включала в себя помимо ГС-БСО тотальную тазовую лимфаденэктомию (ЛАЭ). В группе СХТ к описанным методикам была добавлена химиотерапия (ХТ), которая проведена по стандартным схемам в стандартной дозировке: паклитаксел/карбоплатин или доксорубицин/цисплатин. При карциносаркоме использованы отдельные схемы ХТ. Хирургическое лечение выполнено в объеме стандартной операции (ХС). Лучевая терапия проведена в виде ДЛТ 5 пациенткам (45,4 %), в виде сочетанной лучевой терапии (СЛТ) – 5 женщинам (45,4 %) и в виде контактной ЛТ – 1 человеку (9,2 %).

Т а б л и ц а 2. Морфологические типы РЭ высокого риска

T a b l e 2. Morphological types of high-risk EC

Гистологический тип Histological type	Число случаев (%) Number of cases (%)
Эндометриоидная карцинома IBG 3 стадия	148 (65,8)
Серозная карцинома	5 (2,2)
Светлоклеточная карцинома	43 (19,1)
Недифференцированная карцинома	10 (4,4)
Карциносаркома	19 (8,5)
Всего	225 (100)

Морфологически группа высокого риска была представлена низкодифференцированной эндометриоидной карциномой IB стадии, а также всей I стадией серозной, светлоклеточной, недифференцированной карциномой и карциносаркомой (табл. 2).

Расчеты проведены от даты начала лечения и от даты констатации полной ремиссии. Первичной конечной точкой в исследовании считалось время до наступления исхода, рассчитывалась 5-летняя общая, раково-специфическая (уточненная), безрецидивная выживаемость методом Каплан–Мейер. Расчеты проводились с использованием программного пакета Statistica (v. 10.0).

Результаты и их обсуждение. Общая (ОВ), уточненная (УВ) и безрецидивная (БВ) 5-летняя выживаемость при РЭ высокого риска составили $66,7 \pm 3,2$, $77,4 \pm 2,9$ и $77,0 \pm 2,9$ %, 10-летняя – $53,7 \pm 4,5$, $69,7 \pm 4,2$ и $69,3 \pm 4,2$ % соответственно. Показатели 5-летней ОВ, УВ и БВ в зависимости от методов лечения представлены в табл. 3.

Т а б л и ц а 3. Выживаемость при РЭ высокого риска в зависимости от метода лечения

T a b l e 3. Survival in high-risk EC, depending on the method of treatment

Метод лечения Treatment method	5-летняя выживаемость (%) 5-year survival (%)		
	общая overall	уточненная updated	безрецидивная disease-free
КЛ	$63,2 \pm 5,8$	$78,8 \pm 5,3$	$78,8 \pm 5,3$
СХТ	$72,4 \pm 3,8$	$79,2 \pm 3,5$	$78,5 \pm 3,5$
ХЛ	$4,4 \pm 7,4$	$8,0 \pm 12,4$	$7,9 \pm 12,4$
ЛТ	$32,7 \pm 13,9$	$52,6 \pm 17,7$	$52,6 \pm 17,7$

При этом между двумя основными группами КЛ и СХТ статистически значимых различий не получено, несмотря на то что разница в 5-летней ОВ между ними составила 9,2 % в пользу группы СХТ (табл. 3). Критерий значимости (*p*) между этими группами составил по показателям ОВ – 0,106, УВ – 0,564 и БВ – 0,941. Таким образом, в настоящем ретроспективном исследовании данных о том, что ХТ при РЭ высокого риска улучшает выживаемость, не получено. Однако имеющаяся разница в 5-летней ОВ свидетельствует о том, что для уточнения роли ХТ необходимы дальнейшие исследования.

Таким образом, на основании имеющихся ретроспективных данных приходится констатировать, что ХТ по стандартным методикам не улучшает результатов лечения при РЭ высокого риска. Полученные данные подтверждаются результатами других исследований, в которых ХТ также не показала ожидаемой эффективности. При этом убрать ХТ из рекомендаций при РЭ высокого риска, относящегося к I стадии, никто не решается. Остается ожидать новых препаратов, новых схем лечения, которые четко продемонстрируют преимущество ХТ в выживаемости в ретроспективных и проспективных исследованиях.

Были изучены отдаленные результаты лечения в зависимости от морфологического типа опухоли (рис. 1). Не представлены результаты по серозной карциноме, так как эта морфологическая форма была установлена у 5 пациенток, и все данные по ним цензурированные, т. е. пациентки к настоящему моменту живы.

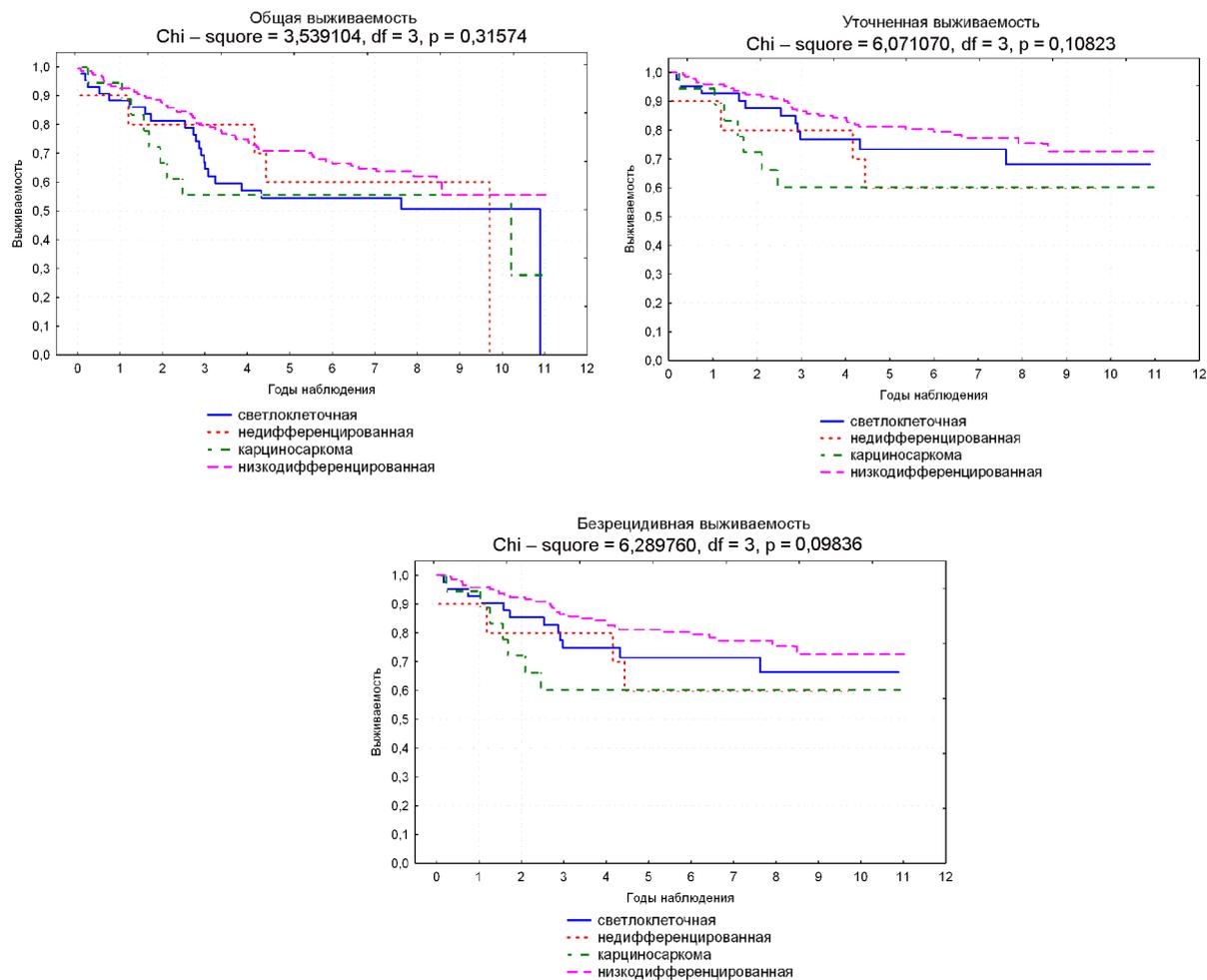


Рис. 1. Выживаемость при РЭ высокого риска в зависимости от морфологического типа опухоли
 Fig. 1. Survival in high-risk EC, depending on the morphological type of tumor

Как видно на рисунке, критерий значимости (p), используемый в данном случае при статистике сравнения более чем двух групп, при расчете ОВ, УВ и БВ показал отсутствие значимых различий в выживаемости. Но при этом кривая выживаемости **IV** стадии эндометриоидной карциномы G3 на всех графиках имеет самый предпочтительный вид, а разница в 5-летней УВ и БВ между этим гистотипом и недифференцированной карциномой и карциносаркомой составила 20 %. Можно ли считать такую разницу клинически значимой? По-видимому, да. Эта разница, пусть и незначимая статистически, является примером разного прогноза в пределах группы высокого риска. И с определенной долей доказательности можно утверждать, что РЭ **IV** стадии эндометриоидная карцинома имеет лучший прогноз по сравнению с остальными морфологическими типами опухоли, относящимися к высокому риску. Точно также можно предположить, что наихудший прогноз среди всех морфологических типов РЭ высокого риска **I** стадии имеет карциносаркома и недифференцированная карцинома, но это предположение ограничено недостаточным числом наблюдений (табл. 4). Прогноз при светлоклеточной карциноме хуже, чем при низкодифференцированной эндометриоидной карциноме **IV** стадии, но, вероятно лучше, чем при карциносаркоме и недифференцированной карциноме. В отношении серозной карциномы из-за недостаточного числа наблюдений сделать какие-то выводы по поводу прогноза на основании настоящего ретроспективного исследования невозможно. Полученные результаты можно интерпретировать осторожно, так как при попарном сравнении различных гистологических типов РЭ высокого риска между собой по показателям ОВ, УВ и БВ статистически значимых различий также не получено (табл. 4). Но эти данные согласуются с **ESMO-ESGO-ESTRO кон-**

Т а б л и ц а 4. Критерий значимости p отличий при различных гистологических типах РЭ высокого риска I стадииT a b l e 4. Criterion for the significance of p differences in different histological types of high-risk EC stage I

Сравниваемые гистологические типы опухоли Comparable histological tumor types	Показатель значимости p Significance indicator p		
	ОВ	УВ	БВ
Низкодифференцированная эндометриоидная карцинома IB стадии Серозная карцинома	0,127	0,244	0,239
Низкодифференцированная эндометриоидная карцинома IB стадии Светлоклеточная карцинома	0,166	0,426	0,287
Низкодифференцированная эндометриоидная карцинома IB стадии Недифференцированная карцинома	0,457	0,199	0,198
Низкодифференцированная эндометриоидная карцинома IB стадии Карциносаркома	0,273	0,086	0,086
Серозная карцинома Светлоклеточная карцинома	0,059	0,191	0,173
Серозная карцинома Недифференцированная карцинома	0,112	0,112	0,112
Серозная карцинома Карциносаркома	0,078	0,092	0,092
Светлоклеточная карцинома Недифференцированная карцинома	0,997	0,478	0,575
Светлоклеточная карцинома Карциносаркома	0,903	0,311	0,409
Недифференцированная карцинома Карциносаркома	0,941	0,919	0,920

П р и м е ч а н и я: ОВ – общая выживаемость; УВ – уточненная выживаемость; БВ – безрецидивная выживаемость.

N o t e: ОВ – overall survival; УВ – updated survival; БВ – disease-free survival.

сенсусом, в котором эндометриоидная карцинома IBG 3 стадии определена как наиболее благоприятная форма РЭ высокого риска, светлоклеточная и серозная карцинома менее благоприятны, а недифференцированная карцинома и карциносаркома – самые неблагоприятные формы [11; 12].

Таким образом, статистически различий в выживаемости в зависимости от гистологических типов опухолей высокого риска в настоящем ретроспективном исследовании не установлено. Несмотря на это, наблюдается тенденция дифференциации выживаемости, при которой эндометриоидный рак IBG 3 стадии имеет лучший прогноз по сравнению с другими морфологическими типами, а недифференцированная карцинома и карциносаркома имеют наихудший прогноз.

В последнее время в научных кругах начинается дискуссия о том, нужно ли РЭ IBG 3 стадии эндометриоидную карциному относить к высокому риску. В связи с чем в одной единственной публикации появилась рекомендация не назначать ХТ при данной стадии и морфологической форме опухоли.

В рамках настоящего исследования было проведено сравнение выживаемости эндометриоидной карциномы IBG 3 стадии со всеми остальными неблагоприятными формами РЭ высокого риска (рис. 2).

В группу с низкодифференцированной карциномой IB стадии вошло 148 пациенток, в группу остальных гистологических типов РЭ высокого риска I стадии – 77 пациенток (табл. 2).

Как видно на рис. 2, статистически значимых различий не получено, но при этом разница в 5-летней ОВ, УВ и БВ составила более 10 %. При увеличении времени наблюдения имеющаяся разница в выживаемости уменьшилась. Начиная с девятого года наблюдения, обе кривые выживаемости вышли на плато с сохраняющейся разницей чуть более 5 % на графиках УВ и БВ.

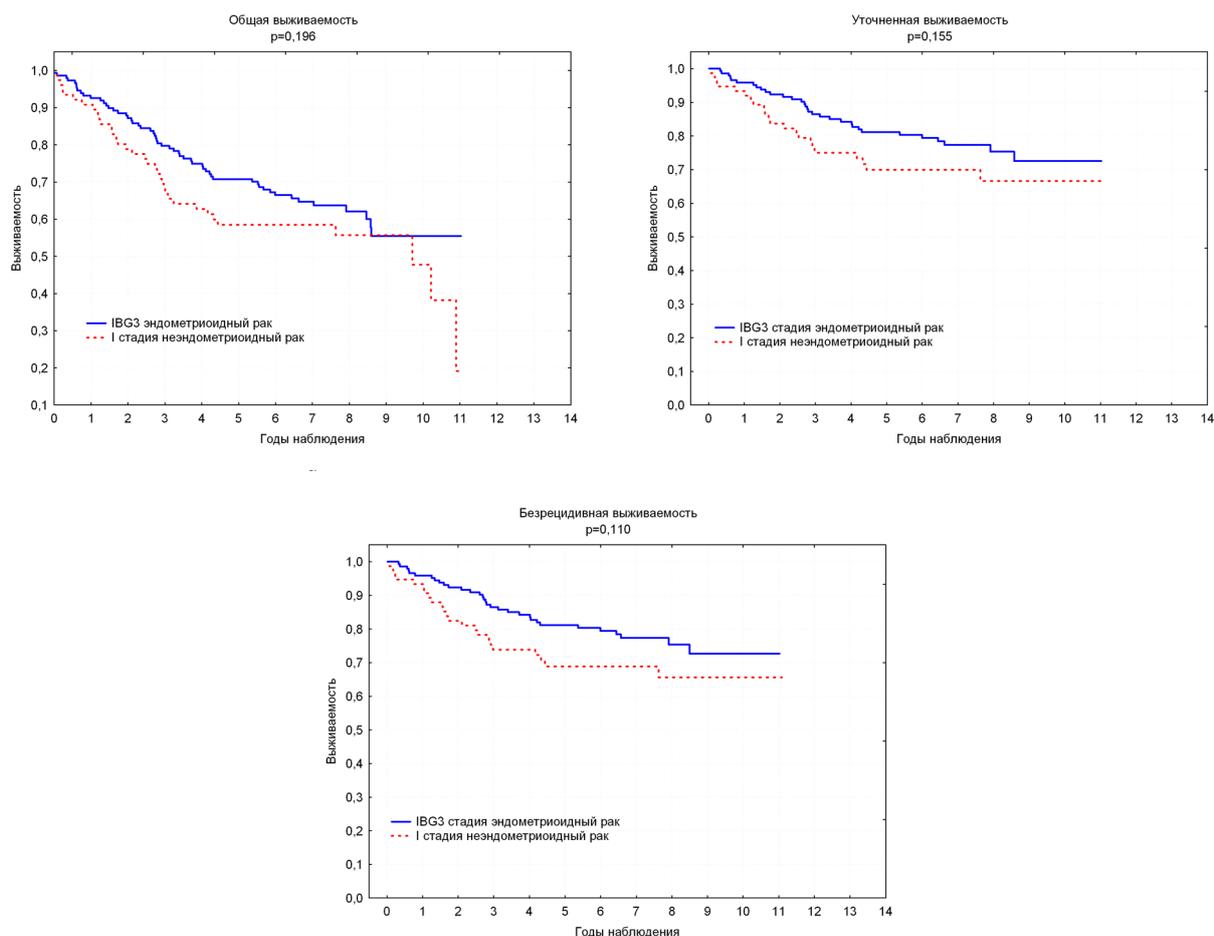


Рис. 2. Сравнительная выживаемость при IB стадии эндометриоидной карциноме G3 и неэндометриоидном РЭ высокого риска I стадии

Fig. 2. Comparative survival in the IB stage of endometrioid carcinoma G3 and non endometrioid EC of high-risk stage I

Полученные результаты не позволили доказать разницу в выживаемости между сравниваемыми группами, однако можно говорить о наличии тенденции к разнице в выживаемости в пользу эндометриоидной карциномы G3 IB стадии на фоне остальных неблагоприятных форм РЭ. Безусловно, необходимы дальнейшие исследования для уточнения места низкодифференцированной эндометриоидной карциномы IB стадии в прогностической классификации РЭ. Но уже сейчас предварительно можно предположить, что РЭ высокого риска I стадии представляет собой также неоднородную в прогностическом плане группу. Из всех морфологических типов наиболее благоприятной, опять-таки предположительно, можно считать эндометриоидную карциному G3 IB стадии.

Так как ключевым моментом инициации определения риска и группы риска является в конечном итоге подбор оптимальной схемы лечения, каждая из исследуемых групп была разделена на подгруппы в зависимости от метода лечения, т. е. на подгруппы КЛ и СХТ. В группе с РЭ IB G3 стадии эндометриоидной карциномой подгруппу КЛ составили 45 пациенток, подгруппу СХТ – 94 женщины. В группе остальных неблагоприятных морфологических типов РЭ высокого риска I стадии подгруппу КЛ составили 23 пациентки, подгруппу СХТ – 46 человек. В подгруппах была проведена сравнительная оценка по показателям ОВ, УВ и БВ (рис. 3 и 4).

Как видно на рис. 3, 4, кривые имеют практически одинаковый вид, статистически значимых различий не получено как в первой, так и во второй группе, но при этом разница по показателю 5-летней ОВ в обоих случаях достигает 10 % в пользу подгруппы СХТ. А кривые выживаемости

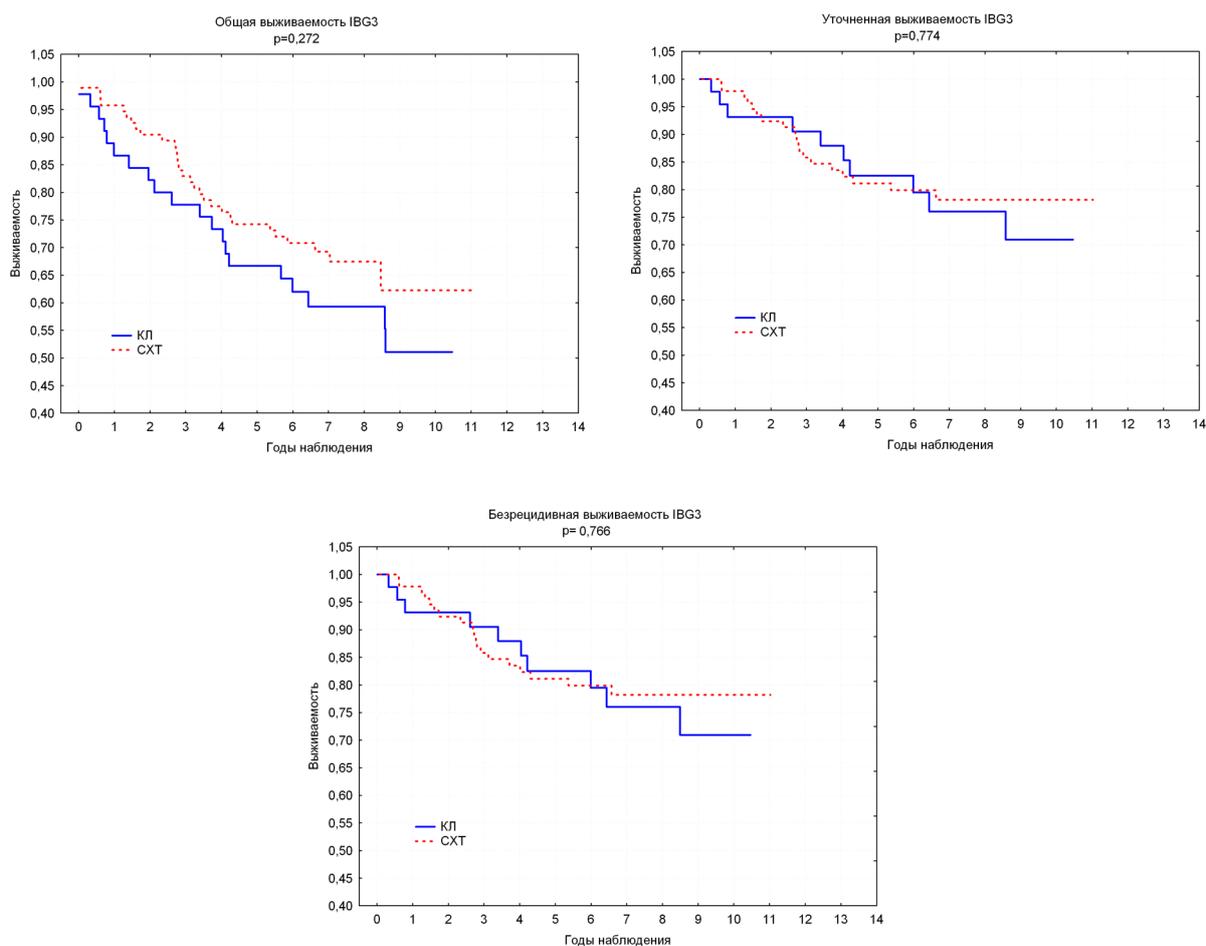


Рис. 3. Выживаемость при РЭ G3 IB стадии эндометриоидной карциноме в зависимости от метода лечения

Fig. 3. Survival at the EC of the G3 IB stage of endometrioid carcinoma, depending on the method of treatment

на графиках УВ и БВ практически совпадают. Таким образом, убедительных данных в пользу ХТ при РЭ высокого риска на основании настоящего исследования не получено, однако утверждать, что ХТ в этой группе не показана, также нет оснований. Неоднозначная картина на графиках ОВ, с одной стороны, и УВ и БВ – с другой, свидетельствует о том, что необходимо продолжить исследования в этом направлении с большим числом пациенток в подгруппах.

Если касаться вопроса эффективности ХТ в обеих группах, разделенных по морфологии опухоли, то на рис. 3 и 4 прослеживается практически идентичная картина кривых выживаемости в подгруппах СХТ и в сравнении их с подгруппами КЛ, т. е. РЭ G3 IB стадии эндометриоидная карцинома ведет себя также, как все неблагоприятные гистологические типы РЭ с незначительной разницей в 5-летней выживаемости в 5 % в свою пользу в обеих подгруппах КЛ и СХТ. Это значит, что если в настоящее время при серозном, светлоклеточном, недифференцированном РЭ, а также при карциносаркоме отказаться от назначения ХТ нет оснований, практически идентичность выживаемости и динамики ее снижения при эндометриоидной карциноме G3 IB стадии с перечисленными гистотипами, не позволяет этого сделать и при РЭ G3 IB стадии эндометриоидной карциноме. Возможно, еще не накоплено достаточно клинического и эпидемиологического материала, чтобы принимать окончательное решение, но отказ от ХТ при этой морфологической форме опухоли в настоящее время можно считать поспешным решением.

Отсутствие статистически значимых различий между подгруппами СХТ и подгруппами КЛ наглядно продемонстрировало, что IB стадии G3 эндометриоидную карциному наряду с неблагоприятными гистологическими типами следует относить к РЭ высокого риска.

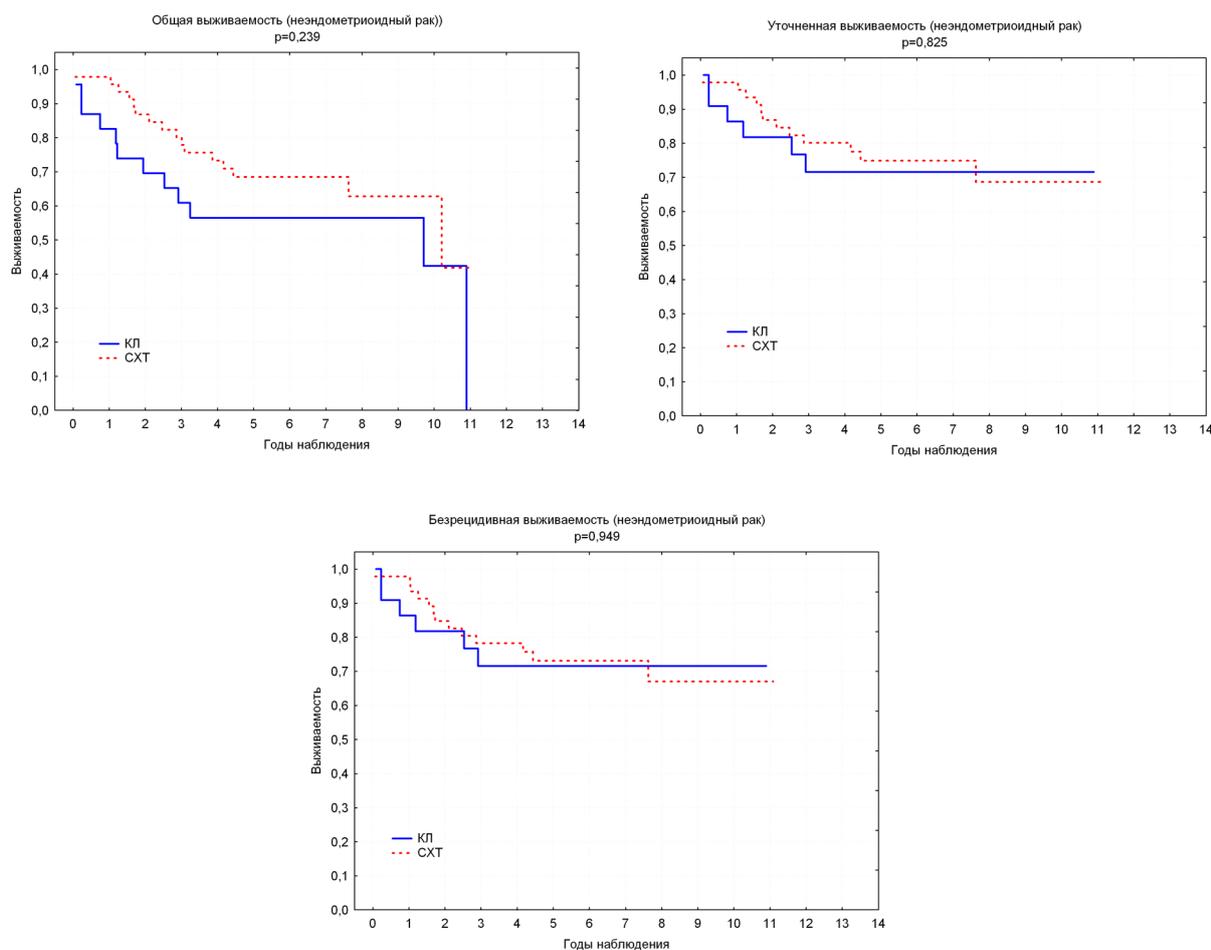


Рис. 4. Выживаемость при неэндометриоидном РЭ высокого риска I стадии в зависимости от метода лечения
 Fig. 4. Survival in non endometrioid EC of high-risk stage I, depending on the method of treatment

Заклучение. Морфологическая гетерогенность РЭ высокого риска I стадии, несмотря на отсутствие между гистологическими типами статистически значимых различий, позволяет сделать предварительные выводы о том, что наиболее благоприятной формой можно считать низкодифференцированную эндометриоидную карциному IV стадии, а самыми неблагоприятными – недифференцированную карциному и карциносаркому. Прогностически серозная и светлоклеточная карцинома заняли промежуточное положение.

Не получено статистически значимых различий по показателям ОВ, УВ и БВ между эндометриоидной карциномой G3 IV стадии и неэндометриоидными формами РЭ I стадии, но при этом разница в 5-летней выживаемости составила около 10 % в пользу эндометриоидной карциномы, что еще раз подтвердило ее более благоприятный прогноз.

Присоединение адъювантной ХТ не улучшило отдаленных результатов лечения по сравнению с КЛ в целом, а также по отдельности в группах IV стадии G3 эндометриоидной карциномы и неэндометриоидном РЭ I стадии. При этом в обеих группах разница в 5-летней ОВ составила около 10 % в пользу подгрупп СХТ. Таким образом, вопрос о роли ХТ в лечении при РЭ высокого риска не решен и требует дальнейших исследований.

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. DOI: 10.1002/1097-0142(197803)41:3%3C996::aid-cnrcr2820410330%3E3.0.co;2-a

2. Trimble, E. L. Lymph node sampling and survival in endometrial cancer / E. L. Trimble, C. Kosary, R. S. Park // *Gynecol. Oncol.* – 1998. – Vol. 71, N 3. – P. 340–343.
3. Systematic lymphadenectomy for survival in patients with endometrial cancer: a meta-analysis / H. S. Kim [et al.] // *Jpn. J. Clin. Oncol.* – 2012. – Vol. 42, N 5. – P. 405–412. DOI: 10.1093/jjco/hys019
4. Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer—results from two randomised studies / T. Hogberg [et al.] // *Eur. J. Cancer.* – 2010. – Vol. 46, N 13. – P. 2422–2431. DOI: 10.1016/j.ejca.2010.06.002
5. Doxorubicin as an adjuvant following surgery and radiation therapy in patients with high-risk endometrial carcinoma, stage I and occult stage II: a Gynecologic Oncology Group Study / C. P. Morrow [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 1990. – Vol. 36, N 2. – P. 166–171. DOI: 10.1016/0090-8258(90)90166-i
6. Randomized phase III trial of pelvic radiotherapy versus cisplatin-based combined chemotherapy in patients with intermediate- and high-risk endometrial cancer: a Japanese Gynecologic Oncology Group study / N. Susumu [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2008. – Vol. 108, N 1. – P. 226–233. DOI: 10.1016/j.ygyno.2007.09.029
7. Adjuvant chemotherapy vs radiotherapy in high-risk endometrial carcinoma: results of a randomised trial / R. Maggi [et al.] // *Br. J. Cancer.* – 2006. – Vol. 95, N 3. – P. 266–271. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603279
8. Endometrial cancer: a review and current management: part II. SGO Clinical Practice Endometrial Cancer Working Group / W. M. Burke [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2014. – Vol. 134, N 3. – P. 393–402. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603279
9. The importance of chemotherapy and radiation in uterine papillary serous carcinoma / A. N. Viswanathan [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2011. – Vol. 123, N 3. – P. 542–547. DOI: 10.1016/j.ygyno.2011.09.005
10. Uterine Neoplasms, Version 1.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology / Wui-Jin Koh [et al.] // *Journal of the National Comprehensive Cancer Network.* – 2018. – Vol. 16, N 2. – P. 170–199. DOI: 10.6004/jnccn.2018.0006
11. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up / N. Colombo [et al.] // *Int. J. Gyn. Cancer.* – 2016. – Vol. 26, N 1. – P. 2–30. DOI: 10.1097/igc.0000000000000609
12. eAupdate: Endometrial Cancer Algorithms [Electronic resource] / N. Colombo [et al.]. – 2017. – Mode of access: <http://www.esmo.org/Guidelines/Gynaecological-Cancers/ESMO-ESGO-ESTRO-Consensus-Conference-on-Endometrial-Cancer/eUpdate-Algorithms>.
13. TNM Classification of Malignant Tumors / J. D. Brierley [et al.]. – 8 ed. – Wiley Blackwell, 2016. – P. 101–105.

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%3C996::aid-cnrcr2820410330%3E3.0.co;2-a
2. Trimble E. L., Kosary C., Park R. S. Lymph node sampling and survival in endometrial cancer. *Gynecologic Oncology*, 1998, vol. 71, no. 3, pp. 340–343. DOI: 10.1006/gy.1998.5254
3. Kim H. S., Suh D. H., Kim M. K., Chung H. H., Park N. H., Song Y. S. Systematic lymphadenectomy for survival in patients with endometrial cancer: a meta-analysis. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 2012, vol. 42, no. 5, pp. 405–412. DOI: 10.1093/jjco/hys019
4. Hogberg T., Signorelli M., de Oliveira C. F., Fossati R., Lissoni A. A., Sorbe B., Andersson H., Grenman S., Lundgren C., Rosenberg P., Boman K., Tholander B., Scambia G., Reed N., Cormio G., Tognon G., Clarke J., Sawicki T., Zola P., Kristensen G. Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer—results from two randomised studies. *European Journal of Cancer*, 2010, vol. 46, no. 13, pp. 2422–2431. DOI: 10.1016/j.ejca.2010.06.002
5. Morrow C. P., Bundy B. N., Homesley H. D., Creasman W. T., Hornback N. B., Kurman R., Thigpen J. T. Doxorubicin as an adjuvant following surgery and radiation therapy in patients with high-risk endometrial carcinoma, stage I and occult stage II: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecologic Oncology*, 1990, vol. 36, no. 2, pp. 166–171. DOI: 10.1016/0090-8258(90)90166-i
6. Susumu N., Sagae S., Udagawa Y., Niwa K., Kuramoto H., Satoh S., Kudo R. Randomized phase III trial of pelvic radiotherapy versus cisplatin-based combined chemotherapy in patients with intermediate- and high-risk endometrial cancer: a Japanese Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic Oncology*, 2008, vol. 108, no. 1, pp. 226–233. DOI: 10.1016/j.ygyno.2007.09.029
7. Maggi R., Lissoni A., Spina F., Melpignano M., Zola P., Favalli G., Colombo A., Fossati R. Adjuvant chemotherapy vs radiotherapy in high-risk endometrial carcinoma: results of a randomised trial. *British Journal of Cancer*, 2006, vol. 95, no. 3, pp. 266–271. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603279
8. 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. 3, pp. 393–402. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603279
9. Viswanathan A. N., Macklin E. A., Berkowitz R., Matulonis U. The importance of chemotherapy and radiation in uterine papillary serous carcinoma. *Gynecologic Oncology*, 2011, vol. 123, no. 3, pp. 542–547. DOI: 10.1016/j.ygyno.2011.09.005
10. Koh W.-J., Abu-Rustum N. R., Bean S., Bradley K., Campos S. M., Cho K. R., Chon H. S., Chu C., Cohn D., Crispens M. A., Damast S., Dorigo O., Eifel P. J., Fisher C. M., Frederick P., Gaffney D. K., George S., Han E., Higgins S., Huh W. K., Lurain J. R., Mariani A., Mutch D., Nagel C., Nekhlyudov L., Nickles Fader A., Remmenga S. W., Reynolds R. K., Tillmanns T., Ueda S., Wyse E., Yashar C. M., McMillian N. R., Scavone J. L. Uterine Neoplasms, Version 1.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 2018, vol. 16, no. 2, pp. 170–199. DOI: 10.6004/jnccn.2018.0006

11. Colombo N., Creutzberg C., Amant F., Bosse T., Gonzalez-Martin A., Ledermann J., Marth C., Nout R., Querleu D., Raza M., 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

12. Colombo N., Creutzberg C., Querleu D., Barachona M., Sessa C. *eAupdate: Endometrial Cancer Algorithms*, 2017. Available at: <http://www.esmo.org/Guidelines/Gynaecological-Cancers/ESMO-ESGO-ESTRO-Consensus-Conference-on-Endometrial-Cancer/eUpdate-Algorithms>.

13. Brierley J. D., Gospodarowicz M. K., Wittekind Ch. *TNM Classification of Malignant Tumors*. Wiley Blackwell, 2016, 8 ed., pp. 101–105.

Информация об авторах

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

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

Евмененко Алеся Александровна – специалист группы статистики и анализа. РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова (а/г Лесной, 223040, Минский район, Минская область, Республика Беларусь). E-mail: evmenenkoalesya88@gmail.com.

Тараненко Сергей Валерьевич – врач-онколог-хирург. РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова (а/г Лесной, 223040, Минский район, Минская область, Республика Беларусь). E-mail: s.taranenka@gmail.com.

Information about the authors

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

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

Evmenenko Alesya Alexandrovna – specialist of statistic and analysis group. N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus (Lesnoy, 223040, Minsk district, Minsk region, Republic of Belarus). E-mail: evmenenkoalesya88@gmail.com.

Taranenko Sergey Valerievich – Oncology Surgeon. N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus (Lesnoy, 223040, Minsk district, Minsk region, Republic of Belarus). E-mail: s.taranenka@gmail.com.