

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«РОССИЙСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РЕНТГЕНРАДИОЛОГИИ»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России)

*На правах рукописи*

Иксанова Асия Рустамовна

**ОПТИМИЗАЦИЯ АДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ  
РАКОМ ТЕЛА МАТКИ II-III СТАДИИ.**

14.01.12 – онкология

14.01.13 лучевая диагностика и лучевая терапия

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научные руководители:  
академик РАН  
профессор Солодкий В.А.

д.м.н. Крейнина Ю. М.

Москва 2017

## ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. АДЬЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ РАКА ТЕЛА МАТКИ. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ (Обзор литературы).....	11
1.1. Вопросы эпидемиологии, классификации, стадирования и формирования групп риска рака тела матки.....	11
1.2. Основные аспекты хирургического лечения рака тела матки.....	20
1.3. Адьювантная лучевая терапия.....	23
1.4. Адьювантная лекарственная терапия.....	35
1.5. Адьювантное химиолучевое лечение больных групп высокого риска.....	41
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	49
2.1. Общая характеристика больных в группах адьювантного конвенционального лучевого лечения и адьювантного конформного химиолучевого лечения.....	49
2.2. Общая характеристика методов адьювантного лечения в группе адьювантного конформного химиолучевого лечения и группе конвенционального лучевого лечения .....	62
2.2.1. Лучевая терапия.....	62
2.2.2. Лекарственная терапия.....	76
2.3. Методы статистической обработки.....	77
ГЛАВА 3. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ АДЬЮВАНТНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ТЕЛА МАТКИ II-III СТАДИИ (Результаты собственных исследований) .....	79
3.1. Непосредственные и отдаленные результаты адьювантного лечения больных раком тела матки в группе конвенционального лучевого лечения. Анализ причин неудач лечения (многофакторный анализ).....	79
3.2. Планирование и реализация адьювантного конформного последовательного химиолучевого лечения больных раком тела матки II-III стадии..	89

3.3. Непосредственные и отдаленные результаты последовательного адъювантного химиолучевого конформного лечения больных раком тела матки II-III стадии в группе адъювантного конформного химиолучевого лечения .....	94
ГЛАВА 4. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ АДЪЮВАНТНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ТЕЛА МАТКИ II-III СТАДИИ В ГРУППАХ АДЪЮВАНТНОГО КОНВЕНЦИАЛЬНОГО ЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ И АДЪЮВАНТНОГО КОНФОРМНОГО ХИМИЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ .....	101
4.1. Сравнительная оценка переносимости адъювантного лечения больных раком тела матки II-III стадии в группах адъювантного конвенционального лучевого лечения и адъювантного конформного химиолучевого лечения.....	101
4.2. Сравнительная оценка отдаленных результатов лечения больных раком тела матки II-III стадии в группах адъювантного конвенционального лучевого лечения и адъювантного конформного химиолучевого лечения .....	103
4.3. Формирование алгоритма выбора варианта адъювантного лечения больных раком тела матки II-III стадии FIGO.....	117
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	119
ВЫВОДЫ.....	136
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	138
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	140

## **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ:**

БРВ – безрецидивная выживаемость

ГТ – гормонотерапия

ДОМТ – дистанционное облучение малого таза

ИГХ – иммуногистохимическое исследование

ЛАЭ – лимфаденэктомия

ЛВИ – лимфоваскулярная инвазия

ЛУЭ – линейный ускоритель электронов

ОВ – общая выживаемость

ПА – парааортальная область

ПХТ – полихимиотерапия

РТМ – рак тела матки

СЛТ – сочетанная лучевая терапия

ФНП – факторы неблагоприятного прогноза

САР – режим полихимиотерапии с включением циклофосфида, доксорубицина, цисплатина

HDR – high dose rate – высокая мощность дозы (высокомощностной)

ТР – режим полихимиотерапии с включением таксанов и препаратов платины

## **ВВЕДЕНИЕ.**

В настоящее время рак тела матки (РТМ) занимает первое место в структуре онкогинекологических заболеваний. За последние 10 лет в РФ заболеваемость раком тела матки увеличилась на 44%, отмечается прирост заболеваемости среди пациенток молодого, трудоспособного возраста (Дмитриев, 2015). Благодаря вновь введенной диспансеризации населения и оснащению первичного звена здравоохранения УЗИ-аппаратами экспертного класса, на 8% увеличилась доля активно выявленных больных РТМ. Однако, активная выявляемость на ранних стадиях выросла лишь на 1,2% (Каприн А. Д., 2016). Доля больных, выявляемых с признаками местного распространения опухолевого процесса или отдаленным метастазированием (II-IV стадии), составляет не менее 30%. Учитывая, что по мере нарастания стадии показатели пятилетней выживаемости снижаются с 90-95% до 30-35% (Крикунова Л. И., 2004), именно больным с признаками местнораспространенного РТМ должно быть уделено особое внимание клиницистов.

На первом этапе лечения, при операбельности опухоли и отсутствии противопоказаний, всем больным РТМ должно проводиться хирургическое лечение в объеме экстирпации матки с придатками с тазовой и парааортальной лимфаденэктомией. Хирургическое лечение, особенно выполнение лимфаденэктомии, помимо непосредственно лечебного, имеет и важное диагностическое значение (Нечушкина В. М., 2015). По результатам гистологического исследования операционного материала определяется наличие факторов неблагоприятного прогноза (ФНП) и определяется группа риска прогрессирования, что определяет дальнейшую тактику ведения больных на адъювантном этапе.

Пятилетняя безрецидивная выживаемость при РТМ низкого риска составляет 90-95% (Нечушкина В. М., 2013). В консенсусе ESMO-ESGO-ESTRO по диагностике и лечению РТМ 2016 года (Colombo N, 2016) для этих пациенток на адъювантном этапе рекомендуется только наблюдение. Для

пациенток группы промежуточного и промежуточно-высокого риска прогрессирования пятилетняя безрецидивная выживаемость составляет 70-85%. Согласно консенсусу, для этих групп риска внутрисполостное облучение рекомендуется при риске местного рецидива. Дистанционное облучение малого таза рекомендуется при риске регионального распространения.

Однако, для пациентов высокого риска, к которым относятся все больные РТМ II-III стадии, отечественные и зарубежные рекомендации носят более расплывчатый характер, предлагаются различные модальности адъювантной терапии, с проведением как лучевой, так и химиотерапии, или их совместное применение (Кравец О. А., 2015, Colombo N., 2016, Klopp A., 2014). Эта группа больных РТМ менее многочисленна, крупные многоцентровые рандомизированные исследования находятся на стадии набора пациентов и накопления данных (GOG258, GOG249, PORTEC 3). На сегодняшний день, согласно данным, полученным из ранее проведенных ретроспективных исследований и исследований II фазы, наилучшие результаты достигаются при совместном химиолучевом лечении больных на адъювантном этапе (Greven K. 2006г., Hwang S. M. 2014г., Jhingran A. 2013г.). Лучевая терапия снижает количество локо-регионарных рецидивов, а полихимиотерапия (ПХТ) снижает количество отдаленных метастазов. Среди изучаемых схем ПХТ в лечении РТМ наибольшую эффективность и безопасность показали таксано-платиновые режимы, которые уже становятся стандартом при лечении больных данной патологии. Пятилетняя безрецидивная выживаемость при совместном применении лучевой терапии и ПХТ в таксано-платиновом режиме возрастает с 35-40% до 65-75% (Wen, 2013, Milgrom, 2013, Hwang, 2014, Cho, 2014).

В нескольких исследованиях получены интересные результаты в виде снижения количества регионарных рецидивов до 10-15% при проведении дистанционной лучевой терапии с расширением полей облучения на парааортальную область (Susumu N., 2005, Maggi R., 2006, Nomura H., 2011). Однако, в этих исследованиях увеличение объема облучения проводилось

только в случае метастатического поражения парааортальных лимфоузлов. Ни в одном исследовании из встреченных в литературе, не было целенаправленно изучено совместное применение лучевой терапии с расширенным объемом облучения и ПХТ в таксано-платиновом режиме, хотя такой подход кажется вполне логичным. Таким образом,

### **Цель работы**

Повышение эффективности лечения больных раком тела матки II–III стадии FIGO за счет оптимизации адъювантного химиолучевого лечения.

### **Задачи исследования**

1) Провести анализ результатов адъювантного лечения больных РТМ II–III стадии в группе адъювантного конвенционального лучевого лечения.

2) Разработать программу адъювантного химиолучевого лечения больных РТМ II–III стадии, с последовательным проведением адъювантной ПХТ в таксано–платиновом режиме и конформной сочетанной лучевой терапии расширенного объема.

3) Оценить непосредственные результаты (переносимость) разработанных программ адъювантного химиолучевого лечения больных РТМ II–III стадии.

4) Оценить отдаленные результаты применения адъювантного химиолучевого лечения у больных РТМ II–III стадии в группе адъювантного конформного химиолучевого лечения.

5) Провести сравнительный анализ результатов адъювантного лечения больных раком тела матки II–III стадии в группе адъювантного конформного химиолучевого лечения и группе конвенционального лучевого лечения.

### **Научная новизна**

1. Впервые на основании анализа результатов адъювантного лечения больных раком тела матки II–III стадии, в том числе на основании многофакторного анализа, обоснована необходимость применения на

адъювантном этапе новых программ лечения, включающих сочетанную лучевую терапию расширенного объема и ПХТ в таксано-платиновом режиме.

2. Разработана оригинальная методика адъювантного химиолучевого лечения больных РТМ II-III, включающая конформное сочетанное облучение расширенного объема и ПХТ в таксано-платиновом режиме.

3. Показано, что проведение лучевой терапии расширенного объема совместно с ПХТ в таксано-платиновом режиме улучшает общую и безрецидивную выживаемость и снижает частоту прогрессирования у больных раком тела матки II-III стадии, не увеличивая при этом раннюю и позднюю токсичность лечения.

4. Впервые на основе многофакторного анализа обоснован алгоритм выбора варианта адъювантного химиолучевого лечения у больных раком тела матки II-III стадии в зависимости от клинико-морфологических характеристик опухолевого процесса и объема лимфаденэктомии.

### **Практическая значимость**

1. Разработаны и апробированы методики проведения адъювантного химиолучевого лечения больных раком тела матки II-III стадии на основе применения конформной сочетанной лучевой терапии расширенного объема и ПХТ в таксано-платиновом режиме, позволяющие на 28-30% улучшить отдаленные результаты лечения больных раком тела матки II-III стадии без увеличения числа и степени тяжести поздних осложнений. Данные программы могут быть рекомендованы к применению в онкологических учреждениях III и выше уровня оснащенности.

2. Определен алгоритм выбора варианта адъювантного лечения больных раком тела матки II-III стадии в зависимости от клинико-морфологических характеристик опухолевого процесса и объема лимфаденэктомии.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Программа современного адъювантного химиолучевого лечения больных раком тела матки II-III стадии включает конформную сочетанную лучевую терапию расширенного объема с облучением лимфоузлов парааортальной зоны и ПХТ в таксано-платиновом режиме.
2. Варианты оптимизированного адъювантного лечения больных раком тела матки II-III стадии ассоциированы со стадией опухолевого процесса и объемом хирургического вмешательства.

### **Внедрение в практику**

Предложенная методика внедрена в клиническую практику ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» и ГБУЗ «Орский онкологический диспансер».

### **Апробация работы**

Материалы диссертационной работы были представлены на VII съезде онкологов и радиологов СНГ и Евразии (сентябрь 2014г., Казань), IV конференции Общества специалистов онкологов по опухолям репродуктивной системы (ОСОРС) «Актуальные вопросы женского здоровья» (октябрь 2014г, Москва), I научно-практической конференции «Брахитерапия в лечении злокачественных образований различных локализаций» (ноябрь 2014г, Москва), XV конференции Международного общества по гинекологическому раку (IGCS, ноябрь 2014, Мельбурн, Австралия), на III форуме Европейского Общества по лучевой терапии и онкологии (ESTRO, апрель 2015г, Барселона, Испания), III Международной конференции по применению радиации в различных научных областях (июнь 2015г, Будва, Черногория), V конференции Общества специалистов онкологов по опухолям репродуктивной системы (ОСОРС) «Актуальные вопросы женского здоровья» (октябрь 2015г, Москва), на научно-практической конференции ФГБУ «РНЦРР» (октябрь 2016г, Москва),

Апробация диссертационной работы состоялась 05.12.2016г на совместном заседании научно-практической конференции и совета по обсуждению кандидатских диссертаций ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России.

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 12 печатных работ – 5 статей, 4 из которых в журналах, рецензируемых ВАК и 1 - в сборнике материалов международной конференции, 7 тезисов в материалах российских и зарубежных конференций и съездов.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 159 страницах машинописного текста. Работа состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 30 рисунками, 64 таблицами, 2 блок-схемами. Список литературы включает 161 источник, 63 из которых отечественные, 98 - зарубежные.

# **ГЛАВА 1. АДЪЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ РАКА ТЕЛА МАТКИ. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).**

## **1.1. Вопросы эпидемиологии, классификации, стадирования и формирования групп риска рака тела матки**

### **1.1.1 Эпидемиология**

Рак тела матки (РТМ) занимает второе место в структуре онкопатологии у женщин в России и в мире, уступая лишь раку молочной железы [15,147]. Рост заболеваемости РТМ отмечается в большинстве развитых стран мира и связывается с повышением материального уровня жизни, изменением принципов питания (увеличение потребления мяса, жиров и др.), снижением двигательной активности, широким и плохо контролируемым приемом гормональных препаратов, увеличением продолжительности жизни, что приводит к росту эндокринно-обменных нарушений и развитию патологических процессов в эндометрии [25]. В нашей стране стандартизованный показатель заболеваемости РТМ с 2005 по 2015 год вырос на 44% - с 115,6 до 166,3 случаев на 100 000 населения. Наиболее заметен рост заболеваемости в последние три года - со 143,2 до 166,3, ассоциированный в том числе с улучшением выявляемости в связи с обновлением парка ультразвуковых аппаратов по программе модернизации здравоохранения и вновь введенной всеобщей диспансеризацией населения, [41]. Внедрение в клиническую практику аппаратов экспертного-класса с возможностью цветового доплеровского и энергетического картирования, трехмерной ангиографии, соноэластографии позволяет дать детальную оценку структур органа, его сосудистого русла, регистрировать новообразование сосудов при возникновении опухолевого процесса [2,3,47]. Как результат, четверть больных выявляется активно, а рост доли выявленных активно больных за последние три года составил 8%. Однако, на ранних стадиях выявляемость выросла лишь на 1,2%, оставаясь в целом стабильной в течение десяти лет на уровне 80%. Также стабильным остается и 10%-ный уровень общей летальности на первом году. Обращает на себя

внимание сдвиг наибольшей заболеваемости из возрастной категории старше 61 года в категорию активного трудоспособного возраста [47], отмечается прирост заболеваемости среди женщин до 29 лет на 47-50% [11, 41]. В целом, состояние онкологической помощи больным РТМ в России неоднозначно, так как, несмотря на привлечение значительных сил и средств по проведению диспансеризации, закупке диагностической аппаратуры, подготовке кадров и переоснащению отделений лучевой терапии в онкологических диспансерах, темпы прироста выявляемости рака на ранних стадиях и выживаемости на первом году больных РТМ все еще недостаточно высоки. Учитывая, что показатели пятилетней выживаемости ухудшаются по мере нарастания стадии, снижаясь с 90-95% до 35-55% [19], необходимо уделить особое внимание больным РТМ, уже имеющим признаки местнораспространенного процесса на момент установки диагноза.

### **1.1.2. Классификация рака тела матки**

#### **Морфологическая классификация рака тела матки, влияние на прогноз.**

Согласно классификации ВОЗ 2003 года выделяют следующие гистологические формы РТМ: эндометриоидная аденокарцинома, серозная (папиллярно-серозная), светлоклеточная, муцинозная, смешанная аденокарцинома, плоскоклеточный, переходноклеточный, недифференцированный рак. Карциносаркому матки в настоящее время относят к РТМ, подчеркивая эпителиальное происхождение этой опухоли. Стадии определяют по классификации, разработанной для РТМ, а тактика лечения карциносаркомы, согласно рекомендациям RUSSCO, не отличается от тактики лечения прогностически неблагоприятных гистотипов РТМ [28].

Эндометриоидную аденокарциному, определяемую более чем в 90% случаев [47], в зависимости от выраженности тканевого и клеточного атипизма, разделяют на высоко- (Gr1), умеренно-(Gr2), и низкодифференцированную (Gr3). Серозную и светлоклеточную опухоли,

карциносаркому рассматривают как опухоли высокой степени злокачественности (Gr3).

Общая 5-ти летняя выживаемость по данным Мустафиной Е. А., 2008г. при раке Gr1 достигает 90%, при Gr2 снижается до 86%, при Gr3 до 64% [30].

Серозно-папиллярный рак эндометрия занимает первое место в структуре редких форм рака тела матки (около 70%). При его выявлении доминируют III-IV стадии, несмотря на одинаковую длительность симптомов по сравнению с эндометриоидной формой. В исследованиях Ульрих Е. А., Халимбековой Д. И. показан его высокий потенциал к инвазивному росту в виде обширного проникновения в лимфоваскулярное пространство, ранняя перитонеальная диссеминация независимо от глубины инвазии в миометрий, быстрое метастазирование в регионарные лимфоузлы, отсутствие рецепторов к гормонам при ИГХ [55,60].

Светлоклеточный рак имеет крайне агрессивное течение, встречается в 4-6% случаев рака тела матки. Для светлоклеточного рака характерна низкая пятилетняя выживаемость - для больных с I стадией она составляет 54–72%, со II стадией – 27–59%. Прогноз зависит от стадии заболевания, возраста, глубины инвазии в миометрий, наличия лимфоваскулярной инвазии (ЛВИ) [55,60].

Учитывая вышеперечисленное, эндометриоидная аденокарцинома Gr1-2 прогностически благоприятна для больных, а эндометриоидную аденокарциному Gr3 и другие гистотипы РТМ относят к прогностически неблагоприятным.

### **Стадирование рака тела матки.**

С 1988 года по 2009 год гистопатологическое стадирование РТМ осуществлялось по классификации FIGO 1988г., соответствовавшей старой клинической классификации (табл. 1). Для пациенток, не подвергавшихся хирургическому вмешательству, применяется клиническое стадирование (FIGO, 1971г.).

**Таблица 1.** Стадии рака тела матки по системе TNM и классификации FIGO (1988г.)

<b>TNM</b>	<b>FIGO</b>	<b>Описание</b>
Tx		Недостаточно данных для оценки первичной опухоли
T0		Первичная опухоль не определяется
Tis	0	Рак in situ
T1a	Ia	Опухоль ограничена эндометрием
T1b	Ib	Опухоль, инвазирующая миометрий до половины его толщины
T1c	Ic	Опухоль, инвазирующая на глубину более половины миометрия
T2a	IIa	Опухоль распространяется только по железам шейки матки
T2b	IIb	Стромальная инвазия ткани шейки матки
T3a	IIIa	Опухоль распространяется на серозную оболочку и (или) придатки матки (непосредственное распространение или метастатическое поражение) и (или) раковые клетки обнаружены в асцитической жидкости или смыве из брюшной полости
T3b	IIIb	Поражение влагалища (непосредственный переход опухоли или метастазы)
N1	IIIc	Метастазы в тазовых и (или) парааортальных лимфатических узлах
T4	IVa	Прорастание слизистой оболочки прямой кишки или мочевого пузыря
M1	IVb	Отдаленные метастазы (исключая метастазы во влагалище, брюшину таза и придатки матки, включая метастазы во внутрибрюшинные лимфатические узлы, кроме парааортальных и (или) подвздошных)

В последней редакции 2009 года в классификацию FIGO были внесены следующие изменения (табл. 2): объединение Ia и Ib стадий в Ia стадию, к которой теперь относится опухолевая инвазия до половины миометрия, а к Ib – более половины; ко II стадии теперь относится только поражение стромы шейки матки; распространение на слизистую цервикального канала не приводит к увеличению риска прогрессирования. Наличие опухолевых клеток в смывах из брюшной полости не влияет на стадию. IIIb стадия стала включать в себя не только распространение опухоли на влагалище, но и на параметрий; введено разделение IIIc стадии на IIIc1 - метастазы только в тазовые лимфоузлы и IIIc2 – метастазы в парааортальные лимфоузлы [34].

Эти изменения были внесены на основании исследований, показавших схожесть результатов по течению заболевания и прогнозу при ряде подстадий [34, 63,146,156]. Так, например, по данным Shaeffer DT [146], общая 5 летняя выживаемость при поверхностной инвазии составляет 90%, а при глубокой инвазии уже 60%; частота локо-регионарного

метастазирования при этом возрастает до 20%. При прорастании серозной оболочки матки пятилетние результаты резко снижаются, с 69,3% до 33,3% (p=0,031). Аналогичные результаты показаны Нечушкиной В. М.: пятилетняя общая выживаемость больных РТМ Ia и Ib стадий по классификации FIGO 1988 года составила 92,6% и 89,9%, а по классификации 2009 года - 90,4% и 77,1% [34].

**Таблица 2.** Стадии рака тела матки по системе TNM (UICC, 7-й пересмотр, 2009г.) и классификации FIGO (2009г.)

<b>TNM</b>	<b>FIGO</b>	<b>Описание</b>
Tx		Невозможно оценить состояние первичной опухоли
T0		Первичная опухоль отсутствует
Tis		Рак in situ
T1a	Ia	Опухоль в пределах эндометрия или опухоль с инвазией менее половины толщины миометрия
T1b	Ib	Опухоль с инвазией более половины толщины эндометрия
T2	II	Опухоль распространяется на строму шейки матки, но не выходит за пределы матки
T3a	IIIa	Прорастание серозной оболочки матки, поражение маточных труб или яичников (непосредственный переход опухоли или метастазы)
T3b	IIIb	Поражение влагалища или параметриев (непосредственный переход опухоли или метастазы)
T4	IVa	Прорастание слизистой оболочки прямой кишки или мочевого пузыря
Nx		Оценить состояние регионарных лимфоузлов невозможно
N0		Метастазов в регионарных лимфатических узлах (тазовых или поясничных) нет
N1	IIIc	Метастазы в регионарных лимфатических узлах (тазовых или поясничных)
	IIIc1	Метастазы в тазовых лимфатических узлах
	IIIc2	Метастазы в поясничных лимфатических узлах
M0	IVb	Отдаленных метастазов нет
M1		Отдаленные метастазы (в том числе метастазы в паховых лимфатических узлах и лимфатических узлах в пределах брюшной полости, кроме тазовых или поясничных лимфатических узлов; за исключением метастазов во влагалище, в придатках матки и по тазовой брюшине)

При II стадии все не столь однозначно. Мустафиной Е. А. (2007,2008) показано, что поражение слизистой шейки матки снижает пятилетнюю общую выживаемость до 72,9%, вовлечение стромы до 69,5%, а прорастание серозной оболочки шейки - до 33,3%. Рецидивы и метастазы при прорастании в строму выявляются у 32,1% больных РТМ II стадии, при этом метастазы наблюдаются в три раза чаще, чем рецидивы - 22% против 7,3%

[29,30]. По данным Creasman WT [83] общая выживаемость при Па стадии выше на 20% по сравнению со Пб стадией. Однако, отмечено, что эта разница нивелируется при выполнении ЛАЭ [34]. В целом, при принятии новой редакции классификации учитывалась возможность невыполнения ЛАЭ, так как в этом случае инвазия в строму шейки матки значительно ухудшает прогноз.

Стоит отметить, что изменение классификации ранних стадий РТМ, вносит некоторую сложность при оценке и ретроспективных данных, приведенных с учетом предыдущей редакции классификации.

### **1.1.3. Факторы неблагоприятного прогноза.**

Больные ранним РТМ при отсутствии факторов риска имеют благоприятный прогноз: пятилетняя общая выживаемость достигает по разным данным не менее 85-90% [7,47,112,132]. При появлении таких факторов неблагоприятного прогноза (ФНП), как инвазия в строму шейки матки, глубокая инвазия в миометрий, неэндометриоидный гистологический тип, поражение региональных лимфоузлов, наличие опухолевых эмболов в лимфоваскулярном пространстве, а также сочетание этих факторов, общая пятилетняя выживаемость снижается до 50-55% [29,32,55,111,133,139].

Одним из основных ФНП при раке тела матки является метастатическое поражение региональных лимфоузлов. Чаще вовлекаются внутренние подвздошные лимфоузлы. Поражение общих подвздошных и поясничных лимфоузлов более характерно для пациенток с сочетанием ФНП [82]. По данным отечественных [8,18,30,36,47] и зарубежных авторов [123,157] при сочетании более трех ФНП, риск метастазирования в тазовые лимфоузлы резко возрастает с 5% до 20-60%, в парааортальные лимфоузлы с 2-3% до 10-30% [8,19,20,29,47,122,123,157].

Важно отметить и то, что у больных РТМ в 3-5% случаев возможно прямое метастазирование в парааортальные лимфоузлы, без поражения тазовых, микрометастазы в которых при широкой лимфодиссекции обнаруживаются в 7-8% случаев. По данным Hirahatake [100], поражение

парааортальных лимфоузлов встречается чаще при глубокой инвазии миометрия (15,7% против 3,6%), инвазии в строму шейки матки (23,5% против 4%), наличии ЛВИ (17,2% против 1%), поражении тазовых лимфоузлов (40% против 1,3%). По данным этого же автора, вовлечение парааортальных лимфоузлов не связано с множественным или двухсторонним поражением тазовых лимфоузлов. Однако, наблюдается связь между метастазированием в парааортальные лимфоузлы и наличием пораженных общих подвздошных лимфоузлов. При этом пятилетняя общая и безрецидивная выживаемость при поражении парааортальных лимфоузлов ниже на 20%, чем поражении только тазовых [101].

Говоря о факторах, влияющих на прогноз при РТМ, следует обратить внимание на дополнительные факторы риска, не вошедшие в классификацию FIGO-TNM. Например, наличие опухолевых эмболов в лимфоваскулярном пространстве (ЛВИ) увеличивает риск регионального метастазирования до 20-30% и вдвое снижает пятилетнюю общую выживаемость [8,30,74]. Возраст также является независимым фактором прогноза: у больных РТМ I стадии моложе 50 лет общая пятилетняя выживаемость составляет 91,2 %, а у больных старше 70 лет - 60,9 % [42]. Размер опухоли более 3см, тотальное поражение полости матки и наличие опухолевых клеток в смывах из только брюшной полости, также отмечены как независимые факторы риска, коррелирующие с ухудшением прогноза [16,31,32,67,144]. В работе В. А. Титовой с соавторами [47], показано, что аденомиоз II-III степени, встречающийся у 25% больных РТМ, также относится к неблагоприятным факторам прогноза. А в работе Мустафиной Е. А., 2008г. показано благоприятное влияние на выживаемость низкой плотности микрососудов в зоне наибольшей инвазии и отсутствие очагов некрозов в опухоли [30].

Для РТМ, как и для опухолей других локализаций, изучается влияние на прогноз молекулярно-биологических маркеров. Олькиным Д. Б., 2013г. отмечено, что для РТМ в настоящее время не найден тест надежного прогнозирования течения заболевания [40]. Рядом авторов показано, что

широко применяемый серологический онкомаркер СА-125 отражает степень распространенности опухолевого процесса и не является полноценным маркером прогноза для РТМ в связи с его неспецифичностью [26,40,61]. Проводимые в мире исследования таких маркеров как Ki-67, Cyt 61, tumor budding (ТВ), Е кадгерин, bcl-2, bax, cerb-B2, Her2/neu, c-мус, p53, VEGF, EGFR не выявили их специфичности и точности. Однако, показана значимая связь увеличения инвазивности опухоли и снижения выживаемости с некоторыми из них, например ТВ, c-мус, p53, cerb-B2. Появление других маркеров может свидетельствовать об ухудшении ответа на цитотоксическую терапию, например Tf3, Cyt 61 [46,61,89,114,148,161].

Среди всех молекулярно-биологических маркеров наибольший интерес представляет фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). VEGF - самый мощный среди всех факторов опухолевого ангиогенеза, сигнальный белок, стимулирующий пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток близлежащих сосудов. Предполагается, что именно это фактор является специфическим медиатором, обеспечивающим повышенную проницаемость сосудов в опухолях. В настоящее время известно, что семейство VEGF включает 6 ростовых факторов: VEGF-A (более раннее обозначение - VEGF), VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E и плацентарный ростовой фактор PlGF. Однако, именно VEGF-A играет наиболее важную роль в опухолевом ангиогенезе. Рецепторы VEGF-A экспрессируются почти исключительно в клетках эндотелия кровеносных сосудов, преимущественно в сосудах, прилегающих к опухоли и проникающих в нее. При стимуляции этих рецепторов со стороны VEGF начинается развитие кровеносных сосудов, поддерживающих рост опухоли [21].

Грицаенко Е. В., 2006г., Тагановичем А. Д., 2011г. показано, что концентрация VEGF в цитозолях опухоли и сыворотке крови повышена на поздних стадиях рака эндометрия и возрастает параллельно с глубиной инвазии и размером опухоли, она повышена также в клетках опухолей с неблагоприятным гистологическим типом и в опухолях с отсутствием

рецепторов к эстрогену [9,45]. Определение рецепторов к VEGF при помощи ИГХ открывает новые возможности таргетной терапии для больных РТМ.

### **Группы риска прогрессирования рака тела матки**

Несмотря на накопленную информацию о факторах прогноза, в настоящее время нет однозначного определения групп риска при раке эндометрия [71]. Ранее такими терапевтическими онкологическими обществами, как RUSSCO, ESMO, ASTRO, NCCN [27,28,79,110,134], формулировались следующие критерии для групп риска:

- низкий риск: IAст Gr1-2, IBст Gr1, эндометриоидный гистотип;
- промежуточный риск: IAст Gr3, IBст Gr2-3, IIст, лимфоваскулярная инвазия (ЛВИ), возраст старше 60 лет, эндометриоидный гистотип;
- высокий риск: III, IV стадии, неэндометриоидный гистологический тип.

Однако, в крупных рандомизированных исследованиях последних лет ASTEC, PORTEC, GOG99 [64,70,85,108] показана неоднородность группы промежуточного риска, так как у части больных результаты лечения и прогноз оказались хуже, чем у всей группы в целом. Этим больным было предложено выделить в отдельную группу промежуточно-высокого риска.

В итоге, на основании результатов этих и других исследований объединенная рабочая группа ESMO-ESGO-ESTRO [78] в консенсусе 2016 года по лечению РТМ предложила с учетом классификации FIGO-TNM 2009 года следующую стратификацию больных РТМ по группам риска рецидива заболевания (табл. 3).

Предложенная классификация дает довольно строгое разграничение групп риска, при этом указывается уровень доказательности I или II. Однако, интересно отметить, что согласно этой стратификации, все больные РТМ начиная с Ib стадии Gr3 относятся к группе высокого риска. Это означает, что, даже не имея признаков выхода опухолевого процесса за пределы матки, больные уже имеют высокий риск рецидива, а, следовательно, подход к

тактике ведения этих пациенток должен быть мультидисциплинарным, с участием онкогинеколога, химиотерапевта и радиотерапевта.

**Таблица 3.** Стратификация больных рака тела матки по группам риска согласно консенсусу ESMO-ESGO-ESTRO, 2016 год.

Группа риска	Характеристика
Низкий риск	IA ст Gr1-2, эндометриоидный гистотип, ЛВИ-
Промежуточный риск	IB Gr 1-2, эндометриоидный гистотип, ЛВИ-
Промежуточно-высокий риск	а) IA Gr3, эндометриоидный гистотип, ЛВИ± б) IA-B Gr1-2, эндометриоидный гистотип, ЛВИ+
Высокий риск	а) IB Gr3, эндометриоидный гистотип ЛВИ± б) II стадия в) III стадия, эндометриоидный гистотип опухоль полностью удалена г) Неэндометриоидный гистотип опухоли
Распространенный рак	III стадия с остаточной опухолью или IVA стадия
Метастатический рак	IVB стадия

### **1.2. Основные аспекты хирургического лечения рака тела матки.**

В случае операбельности опухоли и отсутствия относительных и абсолютных соматических противопоказаний всем больным РТМ на первом этапе проводится хирургическое лечение. Объем операции зависит от стадии, гистотипа и степени дифференцировки опухоли, установленных по результатам комплексного диагностического обследования, важное место среди которых занимают ультразвуковое и магнитно-резонансное исследование органов малого таза и раздельное диагностическое выскабливание слизистой полости матки и цервикального канала [25]. Также изучается состояние региональных лимфоузлов, органов брюшной и грудной полостей на предмет их отдаленного поражения, учитывается общее состояние больной по шкалам Карновского и ECOG.

Метод выполнения операции (лапаротомный, лапароскопический, лапароскопически-ассистированный влагалищный) должен обеспечивать достаточный доступ и радикальность выполнения операции. Стандартом хирургического лечения при РТМ является экстрафасциальная экстирпация матки с придатками. По данным Кузнецова В. В., Нечушкиной В. М., 2004, 2012 гг., этот объем считается достаточным в случае ограничения опухоли телом матки, эндометриоидного гистологического типа Gr 1,

отсутствия местного, регионального и отдаленного метастазирования [20,36,66,132]. Операция дополняется резекцией верхней трети влагалища при вовлечении нижнего сегмента тела или шейки матки [20], оментэктомией в случае неэндометриоидного гистотипа опухоли и вовлечении яичников из-за высокого риска диссеминации по брюшине [8,20,32,47]. Цитологическое исследование перитонеальной жидкости в настоящее время более не является обязательным [78].

Согласно последним отечественным и зарубежным рекомендациям, ЛАЭ тазовых и парааортальных лимфатических узлов обязательна к выполнению при стадии Ib и выше [28,37,78], т. к., по имеющимся данным, всего до 15% женщин имеют явное поражение лимфатических узлов на этапе установки диагноза [63,122], а на момент операции метастатические лимфоузлы обнаруживаются уже у 40% [20,73]. При этом наличие метастатически измененных лимфоузлов снижает пятилетнюю безрецидивную выживаемость с 90% до 54% [43]. Однако, ЛАЭ показана не всем больным раком тела матки.

Установлено, что у больных низкого риска без ФНП вероятность лимфогенного метастазирования составляет от 2 до 5%, а риск осложнений ЛАЭ от 2 до 6-8% (повреждения сосудов, мочеточников, нервных волокон, образование лимфокист, лимфедемы и др.) [13,20,36,62,63]. При этом в исследовании ASTEC [61] и обзоре Cochrane [126] показано, что на ранних стадиях ЛАЭ не влияет на общую и безрецидивную выживаемость. Не влияет на прогноз и большое количество удаленных лимфоузлов у больных с поверхностной инвазией Gr1-2 опухоли [37,81]. На основании полученных данных для пациентов низкого риска в отсутствие ФНП предложено полностью отказаться от проведения ЛАЭ [12,28,36].

Для пациентов промежуточного и промежуточно-высокого риска возможность метастазирования в региональные лимфоузлы достигает 30% [28]. И именно для этих больных тазовая и парааортальная ЛАЭ

рекомендована к выполнению, как необходимый параметр для более полного стадирования опухолевого процесса [12,37,39].

А вот для пациенток группы высокого риска тазовая и парааортальная ЛАЭ, кроме диагностического, имеет еще и прямое лечебное значение. Лимфодиссекция макроскопически визуализируемых лимфоузлов увеличивает пятилетнюю безрецидивную выживаемость с 43% до 50% [99]. ЛАЭ *неизменных* парааортальных лимфоузлов, при поражении более двух групп тазовых лимфоузлов, снижает количество рецидивов и улучшает болезнь-специфическую выживаемость; общая выживаемость при этом возрастает до 89,3%, а при удалении только пораженных тазовых лимфоузлов без парааортальных - общая выживаемость снижается до 46,5 % [63,92,123,156]. Рекомендуемое минимальное количество лимфоузлов, влияющее на выживаемость при удалении - не менее 11 [81,120].

Обобщенный мировой опыт по проведению ЛАЭ отражен в консенсусе ESMO-ESGO-ESTRO следующими рекомендациями [78]:

- если ЛАЭ проводится, то должно быть выполнено системное удаление тазовых и парааортальных лимфоузлов до уровня почечных вен, так как большинство метастазов в парааортальные лимфоузлы возникает выше уровня нижней брыжеечной артерии;

- выполнение селективной ЛАЭ сторожевых лимфоузлов возможно, так как она способствует выявлению микрометастазов. Однако, значение ее до сих пор неоднозначно;

- ЛАЭ – это процедура, уточняющая необходимость и тактику адьювантной терапии;

- пациенткам с *низким риском* метастазирования (инвазия менее ½ миометрия, опухоль Gr1-2) ЛАЭ не показана;

- для пациенток с *промежуточным риском* метастазирования (инвазия менее ½ миометрия Gr3 или глубокая инвазия миометрия) при выполнении ЛАЭ не получено улучшение выживаемости. ЛАЭ выполняется как процедура, имеющая важное диагностическое значение;

- для пациенток *высокого риска метастазирования* (глубокая инвазия Gr3 опухоли) ЛАЭ выполняется *облигатно*,

- ЛАЭ показана как *диагностическая процедура*, для ранее *неполностью оперированных* больных РТМ, в качестве *повторного хирургического вмешательства* для уточнения тактики адъювантной терапии.

Таким образом, тазовая и парааортальная ЛАЭ показана пациенткам *промежуточного и высокого риска прогрессирования*. Тем не менее, нередко, ЛАЭ не выполняется или ограничивается *селективным удалением лимфоузлов* ввиду *риска интраоперационных и послеоперационных осложнений*, выполнения операции *вне онкологического учреждения*, наличия *сопутствующей патологии* (ожирение, *сердечно-сосудистая патология, сахарный диабет*) [20,36,62,63]. В то же время, в отсутствие адекватной ЛАЭ, в том числе парааортальной, частота *локо-регионарного рецидивирования* может достигать 70%. В этом случае *необходимым* становится проведение *дополнительной адъювантной терапии*.

Комбинированная терапия с проведением *лучевой терапии на область путей лимфооттока* на адъювантном этапе у пациенток *высокого риска* способна *снизить количество локо-регионарных рецидивов* до 10%. [68,122].

Таким образом, перед онкологами нередко *встает задача проведения адекватной адъювантной терапии* у пациенток *промежуточного и высокого риска* в отсутствие ЛАЭ, её *недостаточности или отсутствия сведений о поражении региональных лимфоузлов*.

### **1.3. Адъювантная лучевая терапия у больных раком тела матки.**

#### **1.3.1. Общие принципы**

Целью *лучевой терапии в послеоперационном периоде* является *облучение вагинального рубца, путей лимфооттока и мягких тканей малого таза* для *предотвращения локорегионарных рецидивов* [25]. Начинать *облучение* рекомендуется не *позднее чем через 3-4 недели после операции* [10]. Отечественными авторами [10,19,48] *рекомендуется средняя суммарная доза, подводимая к органам-мишеням при помощи дистанционного*

облучения – 40-50Гр, разовая доза 1,8-2Гр, режим фракционирования 5 дней в неделю. При помощи брахитерапии подводится 15-30Гр на купол культи влагалища, 9-20Гр на влагалищную трубку, 100% доза подводится на глубину 0,5см от поверхности слизистой [10,19,48]. Режим фракционирования может изменяться в зависимости от традиций, сложившихся в клинике [10,19,28,33,47,48]. По имеющимся на сегодняшний день данным, выбор схемы фракционирования при проведении внутрисполостного облучения не влияет существенно на результаты лечения, однако при увеличении подведенной эквивалентной дозы, возрастает риск развития поздних осложнений – стриктуры влагалища, укорочения его, ректальных кровотечений, нарушений сексуальной функции [98].

По имеющимся на сегодня литературным данным, выбор радионуклида, используемого для проведения внутрисполостного облучения, не влияет значимо на результаты лечения больных РТМ и определяется материальным, организационным и техническим оснащением конкретного медицинского учреждения. В настоящее время в нашей стране наиболее часто используются источники с высокой активностью гамма-излучения – кобальт-60 и иридий-192 в аппаратах АГАТ-ВУ, АГАТ-ВТ, Мультисорс, Микроселектрон HDR. Многообещающие по эффективности источники калифорния-252 со смешанным гамма-нейтронным излучением средней активности и цезия-137 низкой гамма-активности в настоящее время в нашей стране применяются только в крупных научно-исследовательских центрах [25].

Согласно рекомендациям RTOG, при дистанционном облучении послеоперационных больных РТМ, нижняя граница тазовых полей облучения проходит через плоскость по нижнему краю лонного сочленения и через головки бедренных костей, верхняя на уровне межпозвонковых дисков L4-L5, что соответствует уровню бифуркации брюшной аорты. Латеральные границы полей доходят до внутренних стенок таза, включая параметральную

клетчатку, лимфоузлы и клетчатку малого таза по ходу подвздошных сосудистых пучков [150].

При облучении такого объема противолежащими передне-задними полями в поле облучения вовлекается 90-100% объёма органов риска – ректосигмоидного отдела толстой кишки, мочевого пузыря, 20-30% тонкого кишечника, 60-70% плоских костей малого таза, что по данным Демидовой Л. В., Затолокиной А. А., Столяровой И. В., Титовой В. А. приводит к возникновению основных осложнений лечения – цистита, энтероколита, ректита, нарушения гемопоэза, интоксикационного синдрома [10,14,44,47]. Помимо этого, при проведении лучевой терапии на гамма-аппаратах до 80-90% подводимой дозы может оставаться в подкожно-жировой клетчатке, что приводит к эпидермитам и фиброзам, чаще у женщин с ожирением по типу «груши». Применение современных линейных ускорителей электронов с энергией фотонов 10-18МэВ, оптимизация программ облучения нивелируют эту проблему.

Для снижения лучевой нагрузки до 20-30% на органы риска без потерь поглощенных доз в мишенях были разработаны другие методики облучения: «бюкс»-метод четырехпольного облучения двумя парами противолежащих полей (передне-задними и боковыми), многопольное статическое или ротационное облучение в сочетании с положением больной на животе [19,20,44]. Другой подход к снижению лучевой нагрузки – это режим мультифракционирования, т. е. дробление дневной дозы на два сеанса с РОД 1-1,25Гр с перерывом 4 часа. Он более подходит для больных, имеющих хронические воспалительные заболевания кишечника и мочевого пузыря, так как такой режим приводит к снижению тяжести и количества поздних осложнений лечения и делает их сравнимыми с таковыми у больных без сопутствующей патологии [10,44]. Однако, временные и материальные затраты, в том числе увеличение нагрузки на лечебные аппараты делают эту схему мало реализуемой в широкой сети радиологических учреждений страны.

Таким образом, использование современного технологического парка радиологического оборудования, 3D и инверсное планирование с применением данных УЗИ, КТ, МР-топометрии, верификация планов перед первым сеансом облучения, ежедневная/еженедельная коррекции точности проводимой лучевой терапии с помощью систем визуализации способствует снижению лучевой нагрузки на органы риска и соответственно лучевых осложнений при проведении лучевой терапии [47,49,75,118].

### **1.3.2. Осложнения лучевой терапии больных раком тела матки.**

При проведении лучевой терапии в обязательном порядке проводится оценка возникающих лучевых реакций. Согласно классификации радиотерапевтической онкологической группы совместно с европейской организацией по исследованию и лечению рака (RTOG/EORTC,1995) [80], дополненной критериями кооперативной группы исследователей (NCIC CTCAE v3.0–4.0), все местные и общие лучевые реакции, возникающие при проведении лучевой терапии делят на ранние и поздние (табл. 4,5).

Ранние лучевые реакции развиваются в течение лучевой терапии или 3 месяцев после нее, поздние реакции развиваются после указанного срока. Лучевые реакции оцениваются по шкале от 0 до 5 баллов, где «0» соответствует отсутствию повреждений, «5» смерти пациента. Реакции 3-4 степени (Gr3-4) относят к тяжелым, приводящим к прерыванию курса облучения или полному его прекращению; они снижают качество жизни, ограничивают ежедневную активность женщин [53]. По критериям ВОЗ, приемлемым считается количество осложнений уровня Gr3-4 не более 5% [22].

Активная сопроводительная терапия для коррекции возникающих ранних осложнений, с применением лекарственных препаратов, современных материалов в виде гелей и аппликационных салфеток, содержащих различные вещества (лидокаин, деринат, диоксидин, димексид и др.), обладающих противовоспалительным, репарационным, обезболивающим, антисептическим действием, также позволяет избежать перерывов в лечении

или же значительно их сократить [6,10, 44,47]. Затраты на сопроводительную терапию возрастают в лечебных учреждениях с низким уровнем оснащенности современной радиационной техникой.

**Таблица 4.** Ранние лучевые повреждения по шкале RTOG, встречаемые при облучении больных раком тела матки.

Орган/ткань	0	1	2	3	4
Кожа	Нет изменений по сравнению с исходным состоянием	Фолликулярные слабые или невыраженные эритемы; эпиляция; сухой эпидермит	Болезненная или яркая эритема	Сливной влажный эпидермит	Язва, кровотечение, некроз
Слизистые оболочки		Инициированность легкая боль, не требующая назначения анальгетиков	Островковый мукозит, серозно-геморрагическое отделяемое; умеренная боль, требующая анальгетики	Сливной фиброзный мукозит; сильная боль, требующая назначения анальгетиков	Язва, кровотечение или некроз
Нижние отделы ЖКТ, включая таз		Возросшая частота или изменения в качестве стула, не требующие назначения медикаментов, ректальный дискомфорт, не требующий анальгетиков	Диарея, требующая назначения лекарственных средств; слизистые выделения, не требующие санитарных прокладок; ректальные или абдоминальные боли, требующие анальгетиков	Диарея, требующая парентеральной поддержки; выраженные слизистые или кровянистые выделения, требующие санитарных прокладок; абдоминальное вздутие	Острая или подострая непроходимость, свищ или перфорация, желудочно-кишечное кровотечение, требующее трансфузии; абдоминальные боли или тенезмы, требующие трубной декомпрессии или отведения кишки
Мочеполовая система		Учащенное мочеиспускание или никтурия в два раза более чем исходные; упорная дизурия, не требующая лекарственной терапии	Мочеиспускание или никтурия не чаще 1 раза в час. Упорная дизурия, спазмы мочевого пузыря, требующие назначения локальных анестетиков	Частота мочеиспускания или никтурия ежечасно или чаще; дизурия, боли в тазу или спазмы мочевого пузыря, треб. регулярного приема лекарств макрогематурия с отхождением сгустков или без	Гематурия, требующая трансфузий; острая обструкция мочевого пузыря, не связанная с отхождением сгустков, изъязвление или некроз.
Гематологич. показатели					
Лейкоциты (x1000)	≥4,0	3,0 – <4,0	2,0 – <3,0	1,0 – <2,0	<1,0
Тромбоциты (x1000)	>100	75 – ≤100	50 – <75	25 – <50	<25 или спонтанные кровотечения
Нейтрофилы (x1000)	≥1,9	1,5 – <1,9	1,0 – < 1,5	0,5 – <1,0	<0,5 или сепсис
Гемоглобин (г/л)	>110	110-95	95-75	75-50	–

**Таблица 5.** Поздние лучевые повреждения по шкале RTOG, встречаемые при облучении больных раком тела матки.

Орган/ ткань	0	1	2	3	4
Кожа	Нет изменений по сравнению с исходным состоянием	Легкая атрофия, изменения пигментации, небольшая эпиляция	Островковая атрофия, умеренная телеангиоэктазия, тотальная эпиляция	Значительная атрофия, массивная телеангиоэктазия	Изъязвление
Слизистые оболочки		Нет изменений, сухость	Умеренная атрофия, телеангиоэктазия; мало слизи	Значительная атрофия с полной сухостью	Изъязвление
Тонкая/ толстая кишка		Небольшая диарея, легкие спазмы, стул 5 раз в день, небольшие ректальные выделения или кровотечения	Умеренная диарея или спастические боли; стул более 5 раз в день; избыточная ректальная слизь или периодические кровотечения	Непроходимость или кровотечение, требующие хирургического вмешательства	Некроз/перфорация, свищ
Мочевой пузырь		Легкая атрофия, легкая телеангиоэктазия (микрогематурия)	Умеренно учащенное испускание, тотальная телеангиоэктазия, переходящая макрогематурия	Выраженная частота мочеиспускания и дизурия, выраженная тотальная телеангиоэктазия (часто с петехиями, частая гематурия, уменьшение емкости мочевого пузыря (<150мл)	Некроз/сокращенный мочевой пузырь (емкость - 100мл). Выраженный геморрагический цистит

### 1.3.3. Лучевая терапия у больных раком тела матки в группах низкого и промежуточного риска прогрессирования.

Для больных с низким и промежуточным риском в рекомендациях консенсуса ESMO-ESGO-ESTRO, опубликованном в 2016 году, намечена тенденция к снижению объема проводимого послеоперационного лечения.

Пациентам группы низкого риска не рекомендуется проведение адъювантной лучевой терапии в связи с высокой общей выживаемостью и низким уровнем рецидивирования (менее 5%) [35], увеличением риска смерти и ухудшением качества жизни при проведении адъювантного дистанционного облучения малого таза (ДОМТ) по сравнению с наблюдением [112]. Не получено преимуществ над группой наблюдения и при проведении брахитерапии у пациентов низкого риска ( $p=0,114$ ) [151].

Для группы промежуточного риска соотношение риска и пользы адъювантной терапии до конца не ясно. В четырех крупных проспективных рандомизированных исследованиях [64,70,85,108], сравнивших

эффективность ДОМТ на адъювантном этапе с наблюдением, получено снижение числа локорегионарных рецидивов в группе лучевой терапии в три раза без улучшения показателя общей выживаемости. Объяснялось это увеличением количества осложнений при проведении лучевой терапии. Кроме того, в исследовании PORTEC отмечено увеличение частоты отдаленного метастазирования в лечебной группе [85]. Данные основных исследований приведены в таблице 6.

**Таблица 6.** Исследования эффективности дистанционного облучения малого таза по сравнению с наблюдением на адъювантном этапе у больных раком тела матки промежуточного риска.

Исследование	Хар-ка больных	Количество рецидивов		Выживаемость	
		Наблюдение	ДОМТ	Наблюдение	ДОМТ
Aalders, 1980 [63]	540, I ст	6,9%	1,9%	Нет различий	
ASTEС, 2009 [69]	905, Ia-IIb	15%	12%	84%	84%
Creutzberg (PORTEC) 2000 [84]	714, Ib-Ic	14%	4%	85%	81%
Keys (GOG99) 2004 [105]	392, Ib-II	26%	6%	86%	92%

При более внимательном изучении подгрупп в этих исследованиях, было выявлено улучшение общей выживаемости среди пациентов с сочетанием не менее 2х ФНП – инвазия миометрия более 1/2 толщины, ЛВИ, возраст старше 60 лет, низкодифференцированный рак [64,85] или сочетание 1го ФНП и возраста младше 50 лет, 2х ФНП и возраста в интервале 50-70 лет, 3х ФНП и возраста старше 70 лет [108]. Выявлено, что на эту часть пациентов приходилось 2/3 всех рак-ассоциированных смертей и 2/3 всех рецидивов [64,107]. Эту группу пациентов было предложено выделить в отдельную группу промежуточно-высокого риска, которой проведение адъювантной лучевой терапии показано.

В 2011 году опубликован анализ 15-летних данных исследования PORTEC-1 [84], оценившего долгосрочные результаты влияния прогностических факторов на выживаемость и локо-регионарный контроль, как критериев отбора на лучевую терапию, и изучении риска вторичных

опухолей. Результаты оказались схожи с первоначальными: улучшение локо-регионарного контроля (6% против 15,5%,  $p < 0,0001$ ) без влияния на общую выживаемость (52% против 60%,  $p = 0,14$ ). Частота отдаленного метастазирования в группах не различалась (9% против 7%,  $p = 0,25$ ). Наиболее часто в группе наблюдения развивались влагалищные рецидивы (11% из 15,5%). Что интересно, у пациентов промежуточно-высокого риска при проведении лучевой терапии не отмечено существенных различий в общей и болезнь-специфической выживаемости через 15 лет наблюдения по сравнению с теми, кому проводилось только хирургическое лечение ( $p = 0,51$ ). Возникновение вторичных раков через 15 лет было диагностировано у пятой части всех пациентов, без существенного различия в изучаемых группах (22% против 16%,  $p = 0,10$ ). В группе ДОМТ вторичные опухоли чаще возникали в органах ЖКТ в полях облучения, в группе наблюдения - в молочных железах. Многофакторный анализ подтвердил неблагоприятное влияние низкой дифференцировки опухоли, возраста старше 60 лет и глубокой инвазии в миометрий на уровень локального контроля и болезнь-специфической выживаемости.

Альтернативой ДОМТ на адьювантном этапе для больных промежуточного и промежуточно-высокого риска может стать брахитерапия. Её преимущества были продемонстрированы в крупном рандомизированном исследовании PORTEC-2 [136], сравнившем ДОМТ и брахитерапию у этих больных. Рутинная ЛАЭ не проводилась и была критерием для исключения из исследования. Значимых различий в пятилетней общей выживаемости (84,8% против 79,6%,  $p = 0,57$ ), пятилетнем локо-региональном контроле (5,1% против 2,1%,  $p = 0,17$ ), частоте отдаленного метастазирования (8,3% против 5,7%,  $p = 0,46$ ) между брахитерапией и ДОМТ получено не было. Частота острых лучевых гастроинтестинальных реакций 1-2 степени оказалась ниже в группе брахитерапии - 12,6% против 53,8% в группе ДОМТ. При субъективной оценке качества жизни с помощью специальных опросников было выявлено, что брахитерапия связана со значимо более

низким уровнем диареи и калового недержания ( $p < 0,001$ ). Семилетние результаты исследования подтвердили высокий уровень калового недержания у больных в группе ДОМТ - 10,6% против 1,8% в группе брахитерапии, диареи 8,4% против 0,9%, симптомов нарушения работы тонкого кишечника - 10,5% против 1,8%. Количество урологических симптомов существенно не различалось – 39,3% против 25,5% [86].

Таким образом, большинство полученных данных свидетельствуют о том, что у пациентов с промежуточным и промежуточно-высоким риском ДОМТ улучшает локорегионарный контроль, не влияя на ОВ. Влагалищная брахитерапия проявила себя равноэффективно ДОМТ, без ухудшения качества жизни. А учитывая экономическую выгоду (малое количество дней лечения, снижение затрат на проведение лечения и реабилитацию), брахитерапия может стать методом выбора для данной категории больных.

В консенсусе 2016г. [78] больным группы промежуточного риска предлагается проведение брахитерапии или наблюдение, особенно для пациенток моложе 60 лет. Такие же рекомендации даются больным промежуточно-высокого риска с отсутствием метастазов в лимфоузлы при проведении ЛАЭ. В случае если ЛАЭ не проводилась то для снижения влагалищных рецидивов у больных с опухолью Gr3 и отсутствием ЛВИ предлагается брахитерапия, для больных с наличием ЛВИ рекомендуется ДОМТ для снижения риска рецидивов в малом тазу.

Что касается сочетанного облучения с дополнительным внутривлагалищным бустом, то оно не доказало своей эффективности для больных с I-II стадией (FIGO 1988г). Результаты проведенных ретроспективных исследований среди больных с I-II стадией РТМ [94,140] показали отсутствие преимуществ сочетанного облучения по сравнению с ДОМТ - частота возникновения рецидивов (7,7% против 6%,  $p=0,74$ ) как и пятилетний локальный контроль (96% против 94%,  $p=n.s.$ ) существенно не различались. При этом отмечено увеличение количества поздних лучевых

реакций - ректальных кровотечений и ректитов в группе сочетанного облучения (18,6% против 3,8%,  $p=0,01$ ) [140].

Для больных с IIIc стадией РТМ по данным SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) сочетанное облучение улучшает общую выживаемость лишь при наличии так называемого «прямого распространения», при этом не влияя на частоту рецидивов во влагалище. Отмечено увеличение риска вторичных опухолей мочевого пузыря при проведении сочетанного облучения до 3,48% по сравнению с 2,14% у получивших только брахитерапию, 2,71% получивших только ДОМТ и 1,25% у пациентов не получавших лучевую терапию ( $p<0,01$ ) [141].

В европейском консенсусе сочетанное облучение предполагается возможным лишь у больных II стадией РТМ с выполненной ЛАЭ при наличии ЛВИ и Gr 3 раке. Если же нет диагностических или морфологических данных о поражении лимфоузлов, то сочетанная лучевая терапия не проводится, а проводится ДОМТ и полихимиотерапия. Американское общество радиотерапевтов (ASTRO) не дает рекомендаций по проведению сочетанного облучения ни в одной группе больных РТМ из-за отсутствия доказательной базы [110].

В клинических рекомендациях Ассоциации онкологов России, 2015г., составленных под руководством Кравец О. А. [17], сочетанное облучение рекомендуется только у больных РТМ без ЛАЭ и отрицательным статусом лимфоузлов, начиная с Ia стадии Gr 3 рака при наличии других ФНП. У больных с позитивными лимфоузлами рекомендуется повторное хирургическое вмешательство. Если ЛАЭ выполнена, то предлагаются различные лечебные подходы, однако, сочетанное облучение уже не рекомендуется.

Таким образом, показания к сочетанному облучению не носят обязательного характера ни в европейских, ни в российских рекомендациях, а в американских рекомендациях сочетанное облучение так и вовсе не находит своего применения. Следовательно, дополнение ДОМТ влагалищным бустом

остается на усмотрение лечащего врача, и в первую очередь зависит от индивидуальных особенностей каждой больной.

#### **1.3.4. Лучевая терапия у больных раком тела матки высокого риска прогрессирования.**

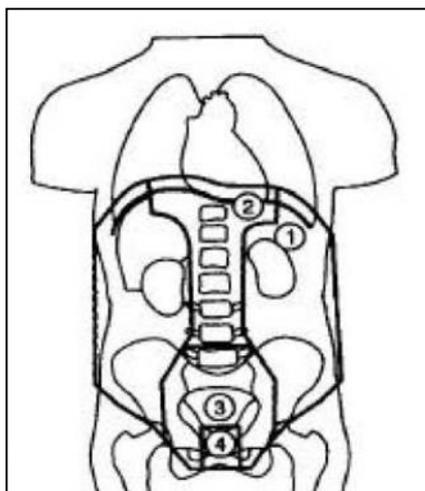
Согласно данным согласительного консенсуса к группе высокого риска относятся больные РТМ, начиная с IV стадии Gr3 рака; для этих больных вероятность региональных и отдаленных метастазов составляет уже не менее 30-40%, а 5-ти-летняя общая выживаемость составляет лишь 50-60%.

Несмотря на то, что проведение ДОМТ у этих больных снижает количество локорегионарных рецидивов (табл. 3) [64,108], вероятность метастазирования в парааортальные лимфоузлы, брюшину или паренхиматозные органы остается на уровне 20-30%. При этом Choi, 2012г., показано, что наличие метастазов в парааортальных лимфоузлах снижает общую выживаемость больше, чем поражение только тазовых лимфоузлов: с 33,3% до 25% ( $p=0,035$ ) [77].

Важным вопросом является также вопрос выбора объема ДОМТ в таких случаях. В этом плане показательны зарубежные исследования, изучившие эффективность лучевой терапии с расширенным объемом облучения [77,109,124,154]. Поля облучения увеличивали либо за счет расширения на парааортальную область (extended field radiation therapy – EFRT) либо за счет включения в объем облучения всего объема брюшной полости (whole abdomen radiation therapy – WART). Средняя суммарная доза, подводимая на парааортальные лимфоузлы, составила 45-50Гр при РОД 1,8Гр, на весь объем брюшной полости 20-30Гр, с локальным облучением (буст) парааортальных лимфоузлов до 45Гр, РОД 1,5Гр.

При расширенном облучении (EFRT) верхняя граница парааортальных полей находилась на уровне Th11-Th12 или L1-L2. Латеральные границы включали клетчатку сосудисто-нервного пучка и лимфоузлы вдоль брюшного отдела аорты и нижней полой вены.

При облучении всего объема брюшной полости (WART) верхняя граница проходила через плоскость на 1см выше диафрагмы, нижняя граница



**Рисунок 1. Схема полей облучения больных раком тела матки (Martinez et al), [121]:**  
1 – WART    3 – ДОМТ  
2 – EFRT    4 – ВПЛТ

через плоскость на уровне obturatorных отверстий. Латеральные границы выходили на 1,0-1,5см за латеральные границы брюшины (рис. 1) [124,154].

Расширение полей привело к улучшению общей и безрецидивной выживаемости до 80-85% для пациенток с I стадией группы высокого риска прогрессирования. Однако, для пациентов со II-III стадиями показатели выживаемости остались на уровне 50-70% и 35-50%. Было отмечено снижение количества локальных рецидивов и метастазирования в парааортальные

лимфоузлы до 2% и 10%, но уровень отдаленного и перитонеального метастазирования оставался довольно высоким, на уровне 20-30%. Наиболее часто развивались метастазы в легких, костях, головном мозге, печени.

Увеличение полей облучения закономерно приводило к увеличению токсичности лечения. При этом объем облучаемых тканей при WART значительно превышал объем при EFRT. Облучение EFRT переносилось легче, тяжелые гематологические осложнения 3-4 степени развивались не более чем в 13% случаев, гастроинтестинальные не более чем в 6%. Облучение WART переносилось хуже, уровень тяжелых гастроинтестинальных и урологических осложнений составил 13-14%. Сами авторы отмечают, что применение методики WART может быть оправдано при массивном вовлечении придатков матки, брюшины, сочетающееся с неэндометриоидным гистологическим типом [154].

Из вышеизложенного очевидно, что для пациенток группы высокого риска прогрессирования только лучевой терапии на адъювантном этапе, несмотря на расширение полей облучения, недостаточно. Сохраняющийся

высокий уровень перитонеального и отдаленного метастазирования, особенно при неэндометриоидном гистотипе опухоли, требует дополнительной лекарственной терапии. Большинство авторов приходит к выводу, что проведение химиолучевого лечения с симультанной химиотерапией или с последовательным химиолучевым лечением, может уменьшить количество отдаленных метастазов и улучшить выживаемость больных РТМ высокого риска прогрессирования [23,32,48,70,77,85,107,109,124,133,154].

#### **1.4. Адьювантная лекарственная терапия.**

Основные группы лекарственных средств, применяемых при лечении рака тела матки – алкилирующие агенты (соединения платины, хлорэтиламины), антрациклины (доксорубицин, эпирубицин), препараты растительного и природного происхождения (паклитаксел, доцетаксел), гормональные препараты. В последние годы изучается применение таргетной терапии.

Среди хлорэтиламинов применяется циклофосфамид в дозе 500-600мг/м<sup>2</sup>, чаще совместно с доксорубицином и цисплатином (САР). Среди производных платины применяются цисплатин в дозе 40-60мг/м<sup>2</sup> и карбоплатин с учетом AUC5-7.

Антрациклины – представители группы противоопухолевых антибиотиков, обладают высокой кардиотоксичностью. Доксорубицин активен на всех стадиях клеточного цикла, применяется в дозах 40-60мг/м<sup>2</sup>. Эпирубицин - полусинтетический аналог доксорубицина, получен путем эимеризации молекулы доксорубицина, обладает меньшей токсичностью, применяется в дозе 50-60мг/м<sup>2</sup>.

Таксаны являются антимиотогенами, приводят к задержке клеток в G2- и M-фазах митоза, которые являются наиболее чувствительными к лучевой терапии [159]. Паклитаксел применяется в дозах 135-175мг/м<sup>2</sup> совместно с препаратами платины и доксорубицином (схемы TP, TAP), доцетаксел

применяется в дозах 75-100мг/м<sup>2</sup>. Паклитаксел считается более эффективным при лечении РТМ чем доцетаксел [93].

Исторически при лечении РТМ применяется комбинация доксорубицина с цисплатином и/или циклофосфамидом (САР, АР). Частота ответа на каждый из этих препаратов достигает 20-35%. Их комбинация увеличивает ответ на лечение до 40-46%. Однако, высокая токсичность и ограниченная эффективность этого режима привели к поиску новых лекарственных режимов [52]. Причем, большинство исследователей исключило из изучаемых схем циклофосфамид, как препарат, приводящий к развитию тяжелых миелосупрессивных реакций.

Например, Fleming et al, 2004г., изучалась комбинация паклитаксела 150мг/м<sup>2</sup> и доксорубицина 50мг/м<sup>2</sup> в сравнении с комбинацией цисплатина 50мг/м<sup>2</sup> и доксорубицина 60мг/м<sup>2</sup> у больных с III-IV стадией РТМ. Новая схема не показала никаких преимуществ [91]. А вот добавление паклитаксела в дозе 160мг/м<sup>2</sup> в схему доксорубицин 45мг/м<sup>2</sup> цисплатин 50мг/м<sup>2</sup> (ТАР) значительно улучшило результаты лечения двухлекарственного режима у больных с III-IV стадией РТМ. Частота ответов составила 57% против 34%, выживаемость свободная от прогрессирования - 8,3 мес. против 5,3 мес., общая выживаемость 15,3мес. против 12,3мес [90]. Обратной стороной успеха применения этого режима было увеличение нейротоксичности. Развитие периферической нейропатии при добавлении паклитаксела возросло с 5% до 39%. Уменьшить нейротоксичность удалось при переносе введения паклитаксела на следующий день после доксорубицина и цисплатина. При этом токсичность его была еще меньше при ускоренном введении в течение 1-2 часов, по сравнению с инфузией в течение 24 часов [90,91].

Однако, при включении трехлекарственного режима в комплексную терапию с проведением лучевой терапии на адъювантном этапе в исследовании III фазы GOG184 [103] не удалось добиться ее преимуществ над двухлекарственным режимом: трёхлетняя безрецидивная выживаемость

составила 64% против 62% соответственно. Добавление паклитаксела привело к росту осложнений лечения ( $p < 0,01$ ), и только 80% пациенток получили полные 6 курсов химиотерапии с приемлемым уровнем побочных реакций.

В связи с развитием большого количества осложнений при применении режима ТАР, группа GOG запустила исследование 0209, сравнивающее комбинацию ТАР с комбинацией карбоплатина и паклитаксела у больных с метастатическим или рецидивным РТМ [131]. Промежуточные результаты показали, что комбинация карбоплатина и паклитаксела не менее эффективна, чем трёхлекарственный режим: медиана безрецидивной выживаемости составила 14 месяцев в обеих группах, а уровень побочных реакций оказался значимо ниже в группе без доксорубина.

Эффективность таксано-платинового режима была показана и в ряде других зарубежных ретроспективных исследований [69,152] и исследований II фазы [91,105,135,138].

Отечественными авторами комбинация паклитаксела и карбоплатина также признается наиболее предпочтительной в лечении больных РТМ в связи с ее высокой эффективностью и безопасностью на фоне стандартной премедикации и сопроводительной терапии [48,50].

### **Гормональная терапия.**

Эффект гормональной терапии (ГТ) основывается на ингибировании прогестинами или антиэстрогенами эстрогенной стимуляции эндометрия и определяется рецепторным статусом опухоли, определяемым при помощи ИГХ. Однако, отвечают на ГТ лишь 40% пациенток с положительным рецепторным статусом и 2,4% - с отрицательным. Бариновым В. В., 2007г., Ульрих Е. А., 2007г., Урманчеевой А. Ф., 2007г., показано, что увеличение дозы прогестинов не улучшает результатов лечения и вызывает нежелательные побочные эффекты [4,5,54,58]. По данным мета-анализа [57], включившим все рандомизированные исследования с 1966 по 2001г., показано, что адьювантная прогестинотерапия нецелесообразна у больных

раком тела матки из-за ее низкой эффективности и неблагоприятных побочных эффектов. Тамоксифен также не оправдал надежд, возлагаемых на него в связи с успехом в лечении рака молочной железы: общий ответ на терапию тамоксифеном у больных, ранее не получавших прогестины, составил 21-22%, а среди больных, получавших прогестины, эффект от приёма тамоксифена не наблюдался вовсе. Комбинация прогестинов и тамоксифена не продемонстрировала преимуществ по сравнению с прогестинами в монотерапии. Агонисты гонадотропин-релизинг гормона также не доказали своей пользы в лечении РТМ [57,58].

Тем не менее, результаты международного рандомизированного исследования COVA-NZ-UK, изучившего эффективность трёхлетнего ежедневного приёма мегестрола ацетата 200мг/день у больных с высоким риском рецидива РТМ, показали снижение количества рецидивов в группе ГТ и без влияния на выживаемость. Помимо этого, при лечении диссеминированного или рецидивного рака, ГТ может быть эффективна в случае опухоли Gr1 с положительным рецепторным статусом. Оптимальным считается ежедневный пероральный прием 200-500мг медроксипрогестерона ацетата или 160мг мегестрола ацетата. Эффект ГТ начинает реализовываться не менее, чем через 8-12 недель от начала приема [43,57].

В настоящее время рекомендации [17] не предусматривают адъювантного применения ГТ, использование гормональных препаратов рекомендуется только при рецидивах или отдаленных метастазах высокодифференцированной опухоли, экспрессирующей гормональные рецепторы.

### **Таргетная терапия**

Все имеющиеся на сегодняшний день исследования – это поиск возможности применять таргетную терапию в качестве второй линии у больных с метастатическим, рецидивным или рефрактерным раком тела матки. В эти исследования включались не более 40 человек с рецидивным или рефрактерным РТМ IV стадии. Лечение проводилось до получения

полного ответа, прогрессирования или достижения максимально приемлемого уровня токсичности.

В 2007г были опубликованы результаты исследования эффективности Талидомида, печально известного тератогенным действием [127]. Оценивали его противоопухолевое действие в виде нарушения ангиогенеза и связь экспрессии маркеров ангиогенеза с результатами лечения (VEGF, bFGF - основного соединительнотканного фактора роста, sEPCR - рецептора к растворимому эндотелиальному С белку). Талидомид назначался перорально, с дозы 200мг/день до целевой дозы 1000мг/день, которую достигли лишь двое (8,3%) в связи с развитием токсических реакций - чаще всего неврологических осложнений 3 степени. Талидомид не оказал значимого влияния на выживаемость. Среди изучаемых маркеров лишь увеличение уровня VEGF оказалось прогностически значимым, связанным с увеличением риска прогрессирования и смерти, независимо от результатов лечения [128].

В 2011г в исследовании Aghajanian С. II фазы оценена эффективность бевацизумаба в качестве ингибитора VEGF-A. Бевацизумаб вводился внутривенно в дозе 15мг/кг раз в 3 недели. Клинический ответ достигнут у 7(13,5%) больных (один полный и шесть частичных), у 21(40,4%) - сохранялась стабилизация в течение как минимум 6ти месяцев. Медиана безрецидивной выживаемости составила 4,2мес. и общей 10,5мес. В этом исследовании отмечена зависимость между уровнем VEGF-A и опухолевым ответом [65]. Увеличение выживаемости и времени до прогрессирования получено и в рандомизированном исследовании III фазы GOG240, сравнившем совместное применение бевацизумаба, паклитаксела и цисплатина с только химиотерапией у больных с раком шейки матки IVb стадии, не подвергавшихся ранее хирургическому и лучевому лечению [155]. Успех этих исследований должен был способствовать дальнейшему изучению применения Бевацизумаба в исследованиях III фазы для РТМ.

В исследованиях II фазы, изучивших эффективность и безопасность ингибиторов тирозинкиназного пути (лапатиниба, эрлотиниба, гефитиниба, трастузумаба) не получено существенных положительных результатов. При цитогенетическом исследовании обнаружено три мутации EGFR, две из них не были связаны с ответом на лечение, однако мутация в 18 экзоне (E690K), встречалась у пациенток с частичным ответом и отсутствием прогрессирования более 6 месяцев [116]. Обнадёживающие положительные результаты получены при применении нератиниба *in vitro* на клеточных линиях серозно-папиллярного рака и *in vivo* у мышей с амплификацией Her2/neu в пересаженной селезенке [145]. Это может стать перспективным направлением в лечении, так как амплификация Her2/neu определяется у 30-35% женщин с серозно-папиллярным раком.

Одной из точек приложения таргетных препаратов является mTOR – протеинкиназный путь передачи внутриклеточных сигналов. В обзоре Тюляндиной А. С., 2013г. показано увеличение ответов на терапию ингибиторами mTOR - темендолимуса, ридафоролимуса, эверолимуса [51]. Наилучшие результаты достигнуты при изучении 4 недельного ежедневного перорального приема эверолимуса (10мг) с летрозолом (2,5мг). Полный ответ достигнут у 9 (28%) женщин, частичный у 2(6%), причем 7 из 9 женщин были сняты с учета лечащими врачами после длительной ремиссии. Перерывов в лечении из-за токсичности не было. Серозно-папиллярный рак оказался предиктором неудачи лечения, а пациенты с эндометриоидной аденокарциномой и мутацией mTORC1 (CTNNB1) имели высокую частоту ответов [149,158].

Таким образом, среди всей существующей лекарственной терапии РТМ, в настоящее время наибольшей эффективностью обладают химиотерапевтические цитотоксические лекарственные средства. Гормональная терапия не доказала своей эффективности, а для внедрения в практику таргетных препаратов требуется дальнейшее исследование их эффективности и безопасности [1,72].

### 1.5. Адьювантное химиолучевое лечение больных раком тела матки групп высокого риска прогрессирования.

Доказанная эффективность адьювантной лучевой и химиотерапии при РТМ в группах высокого риска прогрессирования сделала актуальным сравнение эффективности химиотерапии и лучевой терапии для этих групп пациенток. Результаты исследований, изучавших этот вопрос, оказались довольно противоречивы [121,139,153] (табл. 7).

**Таблица 7.** Исследования, сравнивающие эффективность химиотерапии и лучевой терапии у больных раком тела матки высокого риска.

Автор	Характеристика пациентов	Методика	5ти лет. выж-ть	
			ОВ	БВ
GOG 122, 2006г. [139]	422, III-IVст.	1) WART 30Гр+ ДОМТ±ПА 15Гр	42%	38%
		2) AP, 8 циклов ч/з 21 день	55% p=0,004	50% p<0.01
JGOG, 2008г. [153]	475, I-III, >50%	1) ДОМТ 45-50Гр	85,3%	83.5%
		2) CAP, 3 и более циклов ч/з 28 дней	86,7% p>0,05	81,8% p>0,05
	анализ подгруппы: - Ic старше 70лет или Gr3 или - II-IIIa с «+» перит. цитол.	1) ДОМТ 2) CAP	73,6% 89.7% p=0,006	66,2% 83,8% p=0,024
Maggi, 2006г. [121]	345, Ic Gr3 - II Gr3, >50% III,	1) ДОМТ 45-50Гр	69%	63%
		2) CAP, 5 циклов ч/з 28 дней	66% p>0,05	63% p>0,05

Исследование GOG122 [139] - первое рандомизированное исследование III фазы, показавшее возможное превосходство химиотерапии над лучевой терапией в увеличении выживаемости. В исследование вошли 422 женщины с III-IV стадиями РТМ по FIGO 1988г. Облучение проводилось открытыми противоположащими полями на весь объем брюшной полости (WART) до дозы 30Гр, с РОД 1,5Гр, далее «бокс» методикой подводился буст (15Гр) на малый таз, с расширением полей на парааортальную область при наличии позитивных парааортальных лимфоузлов. Химиотерапия состояла из 8 циклов по схеме доксорубицин 60мг/м<sup>2</sup> и цисплатин 50мг/м<sup>2</sup> через 21 день.

Медиана наблюдения составила 74 месяца. Гематологические осложнения Gr3-4 развивались чаще в группе химиотерапии - 89% против 15% в группе WART. Гастроинтестинальные и урологические осложнения развивались чаще в группе облучения - в 20% и 3% случаев против 13% и 1% в группе химиотерапии. Столь большое количество гематологических осложнений в группе химиотерапии связывается, возможно, с большим количеством циклов. Было выявлено значимое улучшение пятилетней общей (55% против 42%,  $p=0,004$ ) и безрецидивной выживаемости (50% против 38%,  $p<0,01$ ) у пациенток, получивших химиотерапию по сравнению с больными, получавшими только лучевую терапию.

В исследование японской группы GOG [153] было включено 475 пациенток со стадиями Ic-IIIc и глубокой инвазией миометрия (FIGO, 1988г), из которых только 25% женщин имели стадию IIIc. Лучевая терапия проводилась на область малого таза до дозы 45-50Гр, химиотерапия в режиме CAP. Тазовая ЛАЭ была проведена в 96,1% случаев, парааортальная в 28,6%. Результаты этого исследования оказались иными – существенных различий в общей и безрецидивной выживаемости между группами получено не было. Однако, при анализе подгрупп среди пациенток промежуточно-высокого риска обнаружено, что в подгруппе химиотерапии общая и безрецидивная выживаемость были значимо выше.

В исследовании Maggi et al. [121] со схожим дизайном не доказано превосходство адьювантной химиотерапии над лучевой терапией. Две трети из 345 женщин вошедших в исследование имели IIIстадию, одна треть - Ic Gr3 – II Gr3 стадии с инвазией более  $\frac{1}{2}$  миометрия (FIGO 1988г). Значимых различий в выживаемости между группами не обнаружено, но отмечена тенденция к снижению количества отдаленных метастазов в группе химиотерапии и локорегионарных рецидивов в группе лучевой терапии.

В ряде исследования предпринимались попытки достичь наилучших результатов лечения больных РТМ группы высокого риска прогрессирования путем проведения комбинированного химиолучевого лечения (ХЛЛ) на

адьювантном этапе, особенно при наличии пораженных лимфоузлов или неблагоприятного гистологического типа опухоли [76,95,106,107,130,160] (табл. 8).

**Таблица 8.** Исследования эффективности таксано-платиновых режимов полихимиотерапии в комплексной терапии больных раком тела матки.

Автор	Хар-ка больных	Методика	5ти летняя выж-ть	
			ОВ	БВ
RTOG 9708, 2006г [95]	46, Ic-IIIc, Gr2-3, >50%	ДОМТ45Гр + ВПЛТ 20Гр Цисплатин 50мг/м <sup>2</sup> в 1и 28 дни и 4 цикла 1р/28 дней Цисплатин 50мг/м <sup>2</sup> + Паклитаксел 175мг/м <sup>2</sup>	85% (4х лет.	81% выж-ть)
Wen, 2013 [160]	31, выс.риск III – 58%	ДОМТ 45-48,6Гр + Карбоплатин АUC2 + Паклитаксел 40мг/м <sup>2</sup> и 2 цикла 1р/28 дней Карбоплатин АUC5+ Паклитаксел 175мг/м <sup>2</sup>	83%	79%
Jhingram, 2013г [107]	32, , I-IIIa пап-сер. гистотип	ДОМТ 45Гр + ВПЛТ 15Гр + Паклитаксел 50мг/м <sup>2</sup> 1р/нед №5 и Паклитаксел 135мг/м <sup>2</sup> 1р/21 день №4	85%	83%
Milgrom, 2013г [130]	40, IIIa-18% IIIc-82%	ДОМТ±ПА 50,4Гр Цисплатин 40-50мг/м <sup>2</sup> в 1и 28 дни и 4 цикла 1р/21день Карбоплатин АUC5,6+ Паклитаксел 175мг/м <sup>2</sup>	85%	79%
Hwang, 2014г [106]	47, Ic Gr3, II-IIIc	ДОМТ 50,4Гр + Паклитаксел 60мг/м <sup>2</sup> 1р/нед № 5 и Паклитаксел 80мг/м <sup>2</sup> 1р/нед № 3	88,4% (БСВ)	81,8%
Cho, 2014 [76]	57, III-IV	ДОМТ±ПА 45-50,4Гр + Паклитаксел 60мг/м <sup>2</sup> 1р/нед №5	82,7%	63,5%

В исследовании Cho, еженедельное введение паклитаксела симультанно с лучевой терапией у пациенток с III-IV стадией РТМ увеличило пятилетнюю общую и безрецидивную выживаемость до 82,7% и 63,5% и снизило количество местных рецидивов до 1,9%. Отдаленные метастазы развивались в 34,6% случаев. Ранняя гематологическая

токсичность 3-4 степени развивалась в 52% случаев, тяжелые гастроинтестинальные и урологические осложнения не возникали [76].

Добавление к этой схеме еще трех еженедельных введений паклитаксела после окончания ХЛЛ у пациенток с Ic-IIIc РТМ увеличило безрецидивную выживаемость до 81,8%, болезнь-специфическую выживаемость до 88,4% [106]. Jhingram et al, при изучении аналогичной схемы терапии в лечении серозно-папиллярного рака среди больных I-IIIa стадиями РТМ [107] получены схожие пятилетние результаты. В структуре рецидивов вновь преобладало отдаленное и диффузно перитонеальное метастазирование. Осложнения Gr3-4 развились у 20% больных - у 13% тонкокишечная непроходимость, у 7% - симптоматические переломы тазовых костей.

В другой схеме лечения, изученной ретроспективно Milgrom et al [130], пациенткам с III стадией РТМ симультанно вводился цисплатин, после окончания облучения проводилось еще 4 курса ПХТ по схеме TP. Тазовая и парааортальная ЛАЭ были выполнены в 98% и 70% случаев, метастазы в лимфоузлы обнаружены у 82% больных. Полный курс запланированного лечения закончили 78% женщин. Ранние гематологические токсические реакции развились у 17%, гастроинтестинальные у 5% больных. Тяжелых поздних лучевых реакций (Gr3-4) не отмечено. Пятилетняя общая выживаемость составила 85%, безрецидивная 79%. Локальные рецидивы развились у 6%, метастазы в парааортальных лимфоузлах у 11%, по брюшине у 5%, отдаленное метастазирование развилось у 11% больных.

Это исследование подтвердило результаты ранее проведенного исследования II фазы **RTOG 9708** [95], включавшее 46 больных с Ic-IIIc стадиями, Gr 2,3 и глубокой инвазией опухоли в миометрий. В отличие от вышеописанного исследования, после дистанционного облучения проводилось внутрисполостное со средней дозой на рубец 20Гр, а ЛАЭ не была обязательна. Уровень и выраженность токсических реакций оказались минимальными - 98% пациентов завершили курс лечения.

Гастроинтестинальные реакции Gr3 развились у 4%, Gr4 у 1% больных, гематологические Gr3 и Gr4 у 2% больных. Тяжелых урологических осложнений не было. Локорегионарные рецидивы развились в 4% случаев, отдаленные метастазы в 19%. Четырёхлетние ОВ и БВ для пациентов с III стадией РТМ составили 85% и 81%. Интересно отметить, что у пациенток с процессом, ограниченным маткой (Ic-IIb), рецидивов не возникло вовсе.

Очевидно, что такая схема лечения позволяет улучшить выживаемость и снизить количество отдаленных и парааортальных метастазов у больных с наличием пораженных тазовых лимфоузлов, даже в отсутствие ЛАЭ.

Добавление к этой схеме еженедельного введения паклитаксела во время курса лучевой терапии [160] привело к снижению количества отдаленных метастазов до 16%, но не повлияло на выживаемость – пятилетняя общая выживаемость составила – 83%, безрецидивная 79%. При этом локорегионарные рецидивы не развивались. Уровень ранних осложнений оказался довольно высок – гематологическая токсичность Gr3-4 развилась у 45,2%, гастроинтестинальная Gr1-2 у 32,3% женщин. Однако, поздних тяжелых осложнений лечения не возникло.

Успех схемы, исследованной в RTOG 9708, позволил включить ее в два сравнительных рандомизированных исследования III фазы GOG258 [96], и PORTEC-3 [115], проводимых в настоящее время. Вторая ветвь в исследовании GOG - системная химиотерапия – 6 циклов ТР, в исследовании PORTEC-3 – лучевая терапия на малый таз. Запущено еще одно исследование III фазы GOG249 [97] для сравнения ХЛЛ - брахитерапии с последующими 3 циклами ХТ по схеме ТР и ДОМТ в качестве монотерапии с добавлением брахитерапии при вовлечении шейки матки у больных РТМ I стадии подгруппы высокого риска. Результаты этих исследований должны быть доложены в ближайшие 3-4 года и дать больше информации об оптимальном объеме лучевой терапии, и о преимуществах и недостатках комбинированного лечения для данной категории больных.

К настоящему времени, в нескольких зарубежных ретроспективных исследованиях, исследованиях II фазы и в мета-анализе, сравнение ХЛЛ на адъювантном этапе по сравнению с монотерапией (либо лучевой терапией, либо химиотерапией) у больных группы высокого риска показало безусловное преимущество комплексного подхода [103,111,113,125,129, 137,143]. Большая часть включенных пациентов имели IIIc стадию. В объем лучевой терапии включался малый таз и парааортальная область при наличии метастазов в парааортальных лимфоузлах. Средняя СОД составила 45-50Гр, РОД 1,8-2Гр. Брахитерапия проводилась не во всех исследованиях, чаще при вовлечении шейки матки. Применялась как низкодозная, так и высокодозная брахитерапия, со средней СОДэкв. на купол культи влагалища 15-20Гр. Химиотерапия проводилась в режимах CAP, TP, AP, TC/DC. В исследовании Hogberg et al, 2010г., показано, что последовательность проведения химиотерапии и лучевой терапии значения не имела [102]. Во всех исследованиях отмечено снижение общего количества рецидивов в группах ХЛЛ, со значимым снижением частоты локальных рецидивов. Также отмечено увеличение безрецидивной, общей и болезнь-специфической выживаемости, увеличение времени до прогрессирования в группах химиолучевого лечения.

При проведении многофакторного анализа выявлено, что на безрецидивную выживаемость значимо влияет степень дифференцировки опухоли ( $p=0,004$ ), вовлечение шейки или придатков матки. Малое количество удаленных лимфоузлов на хирургическом этапе влияло на безрецидивную выживаемость в группе лучевой терапии и не влияло в группе комбинированного лечения [111].

Мета-анализ исследований [137], сравнивающих ХЛЛ с только лучевым показал, что комбинированная адъювантная терапия у пациенток с опухолью, выходящей за пределы матки, статистически значимо улучшает выживаемость по сравнению с лучевой терапией в монорежиме: со снижением относительного риска для общей выживаемости (HR) до 0.53

(95% CI 0.36–0.80), для безрецидивной (HR) до 0.54 (95% CI 0.37–0.77). Для больных ранним РТМ преимуществ в комбинированном лечении выявлено не было: относительный риск для общей выживаемости составил HR 0.96 (95% CI 0.70–1.32), для безрецидивной - HR 1.00 (95% CI 0.39–2.58).

В последнее десятилетие для снижения количества отдаленных метастазов у пациенток с III-IV стадиями Secord et al активно изучается комбинированная терапия по типу «сэндвич» – проведение химиотерапии до и после лучевой терапии (ХТ-ЛТ-ХТ) [142,143]. В ретроспективном мультицентровом анализе проводилось сравнение «сэндвич»-терапии с комбинированной терапией, проводившейся двумя разными последовательностями: ЛТ-ХТ, ХТ-ЛТ. Обнаружено значимое улучшение общей ( $p=0,011$ ) и безрецидивной выживаемости ( $p=0,025$ ) в группе «сэндвич»-терапии. Трёхлетняя общая выживаемость составила 88%, безрецидивная 69%, по сравнению с группой ЛТ-ХТ – 54% и 47% и группой ХТ-ЛТ – 57% и 52% соответственно. Различий в количестве и выраженности осложнений лечения между группами не было.

Однако, несмотря на обнадеживающий успех «сэндвич»-терапии при ретроспективном анализе, в небольшом проспективном исследовании результаты оказались иными [119]. Включенным 33 пациенткам с IIIa-IVb стадиями на первом этапе адьювантной терапии проводилось 4 цикла химиотерапии – ТР (паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup>, карбоплатин 350 мг/м<sup>2</sup>, 1 раз в 21 день), с последующим ДОМТ до дозы 45Гр (брахитерапия и облучение парааортальной области проводилось на усмотрение лечащего врача ~ 30% больных), затем еще 2 цикла по схеме ТР. Полный курс лечения завершили 76% больных в связи с развитием острых гематологических и гастроинтестинальных токсических реакций Gr3-4 у 30% женщин. Поздние лучевые реакции развились у 18%. Смертей, связанных с лечением не было. При анализе результатов лечения не получено улучшения показателей выживаемости – двухлетняя безрецидивная и общая выживаемость составили по 55%.

Подводя итог всему вышеизложенному, мы делаем вывод о необходимости обратить максимальное внимание специалистов-онкологов, онкогинекологов, лучевых терапевтов на лечение больных с РТМ высокого риска прогрессирования. Несмотря на успехи, достигнутые при проведении химиолучевого лечения на адьювантном этапе, уровень регионального и отдаленного метастазирования остается довольно высоким. Прослеживается тенденция к снижению количества рецидивов при облучении парааортальной области, независимо от проведения ЛАЭ. Учитывая накопленный мировой и отечественный опыт, мы попытались изучить эффективность и безопасность профилактического облучения парааортальной области при сочетании нескольких ФНП в комплексном химиолучевом и комбинированном лечении у больных РТМ группы высокого риска прогрессирования со II-III стадией FIGO, 2009г.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.

### **2.1 Общая характеристика больных в группах адъювантного конвенционального лучевого лечения и адъювантного конформного химиолучевого лечения.**

Работа носила ретро-проспективный характер с исторической группой контроля, набранной методом подбора пар. Обязательными условиями включения были экстирпация матки с придатками ± ЛАЭ на первом этапе лечения, сочетанная лучевая терапия ± полихимиотерапия на адъювантном этапе. Порядок проведения лучевой и химиотерапии на адъювантном этапе значения не имел. Информация о методах лечения больных и об их дальнейшей судьбе собиралась из первичной документации – амбулаторных карт и историй болезни, а также при анкетировании по телефону.

В исследование включено 146 человек с морфологически верифицированным РТМ II-III стадии FIGO, получавших лечение в ФГБУ «Российский Научный Центр Рентгенорадиологии» и в ГБУЗ «Орский онкологический диспансер» в период с января 2000г по август 2015г; в контрольную группу (адъювантного конвенционального лучевого лечения) набирались больные, получившие лечение в ФГБУ «РНЦРР» и ГБУЗ «ООД» преимущественно с 2000г по октябрь 2014г; в основной группе (адъювантного конформного химиолучевого лечения) больные получали лечение только в ФГБУ «РНЦРР», с 2006г по август 2015г.

Основная группа (71 человек), по объему адъювантной терапии была рандомизирована на три подгруппы. В первую подгруппу вошли больные (N=36), которым проводилось химиолучевое лечение – конформная сочетанная лучевая терапия с профилактическим облучением парааортальной области и адъювантная химиотерапия в таксано-платиновом режиме (СЛТ+ПА+ТР). Во вторую подгруппу вошли больные (N=15), которым проводилась только сочетанная лучевая терапия с профилактическим облучением парааортальной области (СЛТ+ПА). В третью группу вошли больные (N=20), которым проводилась конформная сочетанная лучевая

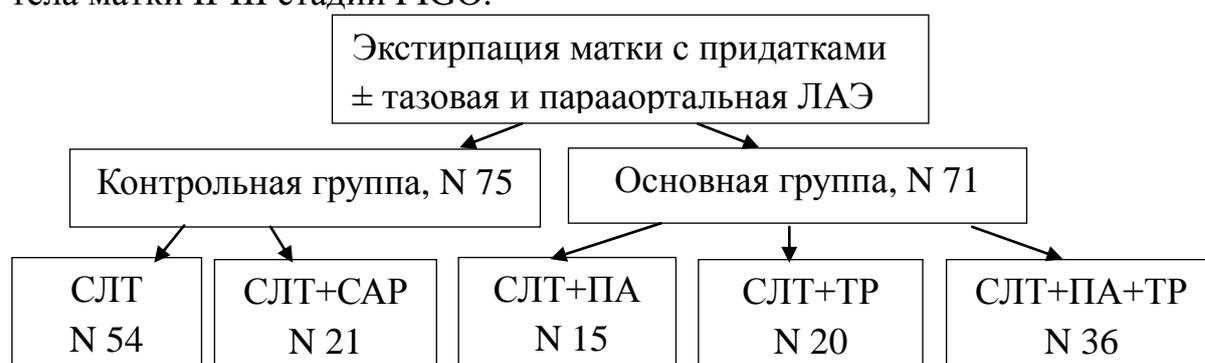
терапия на область таза и химиотерапия в таксано-платиновом режиме (СЛТ+ТР). Изначально, дизайн исследования подразумевал выделение только 2х подгрупп в основной группе – проведение на адъювантном этапе конформной лучевой терапии на область таза с дальнейшей ПХТ или конформной лучевой терапии расширенного объема с ПХТ. Однако, по окончании анализа была выявлена подгруппа больных с проведением лучевой терапии расширенного объема, которые не получали таксано-платиновую ПХТ по причине отказов больных от проведения ПХТ, наличия противопоказаний, или нарушения сроков начала проведения ПХТ. Данную подгруппу также было решено включить в анализ.

В группу контроля вошли 75 больных, с подтвержденным РТМ, которые также были разделены на две подгруппы по объему адъювантного лечения. В первой группе проводилась только конвенциональная сочетанная лучевая терапия области таза (СЛТ, N=54), во второй группе дополнительно проводилась химиотерапия в различных режимах за исключением таксано-платинового, в основном это была схема – циклофосфамид, доксорубицин, цисплатин (СЛТ + САР, N=21).

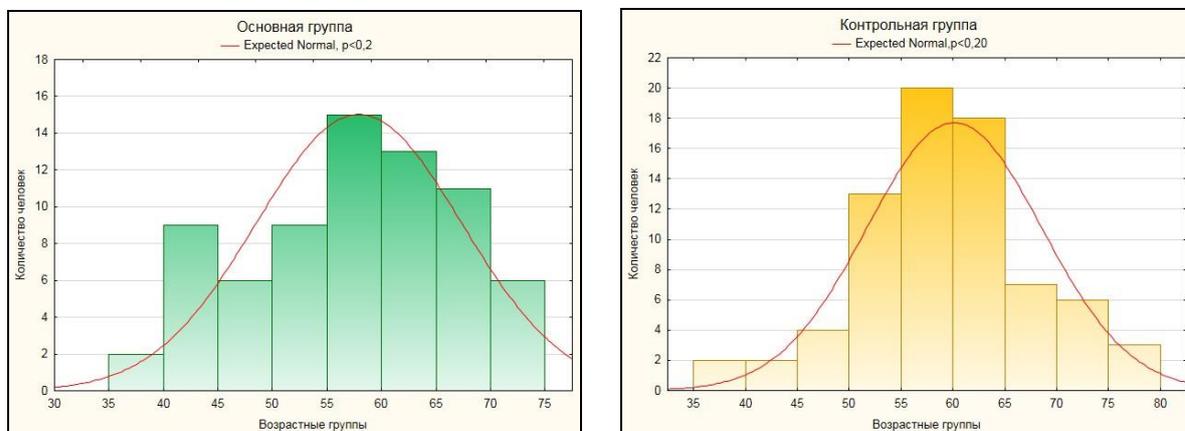
Всем больным на основании данных послеоперационного гистологического заключения было проведено рестадирирование согласно классификации FIGO 2009 года. В исследование были включены только больные, стадия которых соответствовала II-III стадии FIGO 2009 года.

Дизайн исследования представлен на блок-схеме №1.

**Блок-схема №1.** Дизайн исследования адъювантной терапии больных раком тела матки II-III стадии FIGO.



Возраст больных варьировал от 40 до 80 лет, средний возраст в основной группе составил  $57,9 \pm 9,4$  лет, в контрольной  $60,1 \pm 8,4$  лет. Распределение больных по возрасту в основной и контрольных группах представлено на рисунке 2 и в таблице 9.



**Рисунок 2.** Распределение больных по возрасту в группах исследования  
**Таблица 9.** Распределение больных раком тела матки в основной и контрольной группе по возрастным интервалам

Возрастной интервал, лет	Основная группа 71 человек	Контрольная группа 75 человек	p-value
40-49	16 (22,5%)	8 (10,7%)	p=0,053
50-59	23 (32,4%)	26 (34,7%)	p=0,64
60-69	24 (33,8%)	30 (40%)	p=0,35
70-80	8 (11,3%)	11 (14,6%)	p=0,38

Из представленных данных видно, что в основную группу было включено несколько больше больных в возрасте до 60 лет – 54,5%, против 45,4% в контрольной группе. Хотя различия недостоверны, в целом это отражает эпидемиологические тенденции по РТМ последнего десятилетия и свидетельствует как об общем омоложении контингента заболевающих, так и об утяжелении процесса в этих подгруппах, что определяет необходимость стратификации подходов к скринингу РТМ у больных старше 40 лет.

Обязательным для всех больных, включенных в исследование, являлось проведение на первом этапе экстирпации матки с придатками. Резекция сальника в основной группе выполнена у 9 (12,7%) больных, в контрольной у 15 (20%) больных (p=0,23).

Распределение больных по стадиям по классификации FIGO-TNM, согласно результатам гистологического исследования, представлены в

таблице 10. Различий в распределении больных по стадиям в основной и контрольной группе не выявлено, что говорит о сопоставимости полученных результатов.

**Таблица 10.** Распределение больных раком тела матки в основной и контрольной группе по стадиям согласно классификации FIGO-TNM 1988 и 2009гг.

Стадии	Основная группа, N 71		Контрольная группа, N 75		p-value
	1988г.	2009г.	1988г.	2009г.	
II	IIb - 32 (45%)	IIb - 32 (45%)	37 (49,3%)	37 (49,3%)	p=0,6
IIIa	16 (22,5%)	16 (22,5%)	21 (28%)	21 (28%)	p=0,44
IIIb	1 (1,4%)	1 (1,4%)	1 (1,3%)	1 (1,3%)	p=0,97
IIIc	22 (31%)	22 (31%)	16 (21,3%)	16 (21,3%)	p=0,18
IIIc1		16 (22,5%)		16 (21,3%)	p=0,86
IIIc2		6 (8,5%)		0	–

По данным морфологического исследования операционного материала было установлено, что у половины больных в обеих группах опухоль относилась к неблагоприятному гистотипу – 39 (54,7%) в основной группе, 33 (44%) в контрольной группе, различия недостоверны (p=0,19) (табл. 11).

**Таблица 11.** Гистологический тип опухоли у больных раком тела матки в основной и контрольной группах.

Гистологический тип	Основная группа	Контрольная группа	p-value
Аденокарцинома Grade 1	7 (9,8%)	13 (17,3%)	p=0,13
Grade 2	25 (35,2%)	29 (38,6%)	P=0,79
<i>Неблагоприятные гистотипы</i>	39 (54,9%)	33 (44%)	p=0,19
Grade 3	15 (21,1%)	12 (16%)	
Серозно-папиллярный рак	7 (9,8%)	1 (1,3%)	
Светлоклеточный рак	3 (4,2%)	2 (2,6%)	
Карциносаркома	5 (7%)	5 (6,7%)	
Недифференцированный рак	0	1 (1,3%)	
Смешанный рак	9 (12,7%)	12 (16%)	

Лимфаденэктомия значимо чаще выполнялась в основной группе – 43 больным (60,6%) и 33 (44%) больным в контрольной группе (p=0,045). Из них в основной группе у 31 больной (43,7%) была выполнена только тазовая ЛАЭ, у 12 (16,9%) - тазовая и парааортальная ЛАЭ. В контрольной группе

только тазовая ЛАЭ выполнена 28 (37,3%) больным, тазовая и парааортальная - 5 (6,7%) больным (табл. 12).

По результатам морфологического исследования лимфоузлов у 16 (22,5%) больных в основной группе выявлено поражение только тазовых лимфоузлов, у 1 (1,4%) - только парааортальных, у 5 (7%) поражение лимфоузлов обеих групп. В контрольной группе выявлено поражение только тазовых лимфоузлов у 16 (21,3%) больных ( $p=0,44$ ). Метастазы в парааортальные лимфоузлы в контрольной группе не обнаружены ( $p=0,54$ ) (табл. 12).

**Таблица 12.** Частота метастатического поражения лимфоузлов у больных раком тела матки в основной и контрольной группах.

Лимфоузлы	Основная группа				
	Выполнение ЛАЭ		Выявление метастазов		
	абс. число	% опер-х больных	абс. число	% опер-х больных	% выполненных ЛАЭ
Тазовые	31	43,7%	16	22,5%	51,6%
Тазовые и парааортальные	12	16,9%	5	7%	41,6%
Только парааортальные			1	1,4%	8%
Контрольная группа					
Тазовые	28	37,3%	16	21,3%	57%
Тазовые и парааортальные	5	6,7%	0	0	0
Только парааортальные		0	0	0	0

В нашем исследовании в основной группе получены данные об увеличении как частоты выполнения ЛАЭ, так и о расширении ее объема, по сравнению с контрольной группой, особенно это различие выявляется касательно лимфодиссекции парааортальных лимфоузлов. В целом наши данные соответствуют обсуждаемой в литературе тенденции о расширении показаний к проведению тазово-парааортальной лимфаденэктомии у больных РТМ группы высокого риска, отражаемой в публикациях последних 2-3 лет.

Выявление метастазов в тазовых лимфоузлах в половине случаев и парааортальных в трети случаев при проведении ЛАЭ, ещё раз свидетельствует об обязательности выполнения тазово-парааортальной лимфаденэктомии у больных РТМ II-III стадии. Достоверные различия в частоте проведения ЛАЭ между группами учтены при проведении регрессионного анализа.

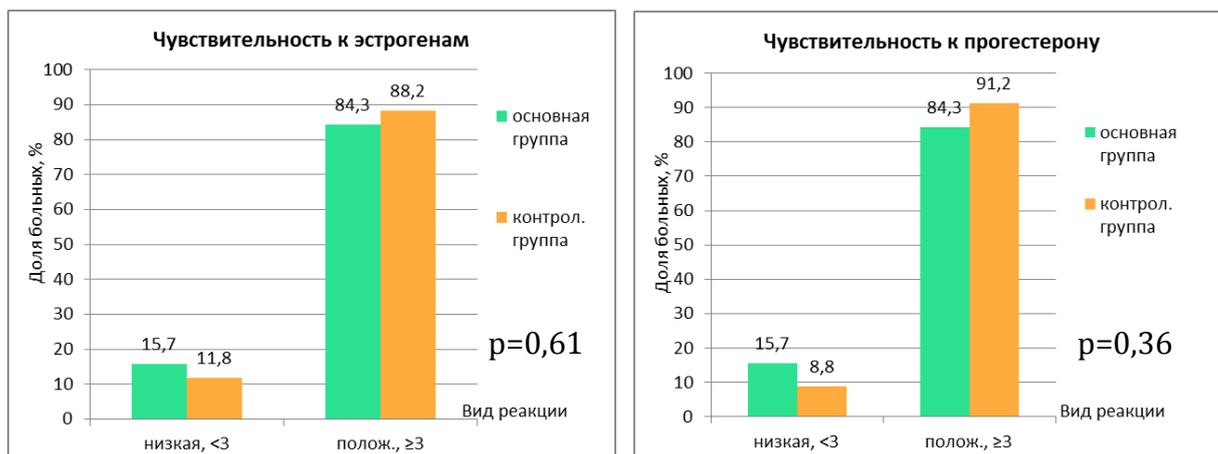
Анализ дополнительных факторов неблагоприятного прогноза приведен в таблице 13.

**Таблица 13.** Частота выявления факторов неблагоприятного прогноза у больных раком тела матки в основной и контрольной группах.

№ п/п	ФНП	Основная группа	Контрольная группа	p-value
1	Инвазия в миометрий >50%	51 (71,8%)	58 (77,3%)	p=0,44
2	Инвазия в строму шейки матки	44 (61,9%)	40 (53,3%)	p=0,53
3	Лимфоваскулярная инвазия	24 (33,8%)	19 (25,3%)	p=0,26
4	Вовлечение серозной оболочки	14 (19,7%)	14 (18,7%)	p=0,87
5	Вовлечение придатков:	11 (15,5%)	15 (20%)	p=0,48
	<i>Яичники</i>	7 (9,8%)	10 (13,3%)	
	<i>Маточные трубы</i>	2 (2,8%)	4 (5,3%)	
	<i>Яичники и маточные трубы</i>	2 (2,8%)	1 (1,3%)	

В обеих группах проводилось иммуногистохимическое исследование (ИГХ) на реакцию с антителами к рецепторам эстрогена и прогестерона в ядрах клеток опухоли. Интерпретация результатов проводилась по шкале Allred. Оценивалась интенсивность окраски и доля окрашенных опухолевых клеток. Процент окрашенных опухолевых клеток оценивался от 0 до 5 баллов. Для оценки гормоночувствительности опухоли баллы суммировались. Опухоль считалась гормоночувствительной (положительная реакция) при сумме баллов равной 3 и более.

В основной группе ИГХ исследование выполнено у 51 больной (71,8%), в контрольной - у 34 больных (45,3%). Среди них низкая чувствительность опухоли к эстрогенам выявлена у 8 (15,7%) больных в основной и у 4 (11,8%) в контрольной группе, к прогестерону у 8 (15,7%) и у 3 (8,8%) больных соответственно (рис. 3).



**Рисунок 3.** Чувствительность к эстрогену и прогестерону в ядрах опухолевых клеток в основной и контрольной группах.

В основной группе у 16 больных, наблюдающихся в ФГБУ РНЦРР и получавших лечение в 2013-2015гг., проводилось исследование других молекулярных факторов прогноза (табл. 14).

**Таблица 14.** Характеристика дополнительных молекулярных факторов прогноза у больных раком тела матки в основной группе.

Фактор	Количество исследований	Отрицательная реакция	Положительная реакция	Интенсивность окрашивания
Cerb-B2	15	12 (80%)	3 (20%)	2-20%
EGFR	12	7 (58%)	5 (42%)	2-70%
VEGF	12	1 (8%)	11 (92%)	80-100%
Ki-67	12	0	12 (100%)	9-78%

Как видно из таблицы, в 100% случаев выявлялся Ki-67, однако выраженность реакции окрашивания оказалась неравномерной. А вот реакция с VEGF, выявленная в 92% случаев, имела стабильно высокоинтенсивное окрашивание. Наши результаты соответствуют данным мировых исследований о целесообразности молекулярно-гистохимического исследования опухоли и подтверждают возможность применения таргетной терапии для больных РТМ, что, однако, требует расширенного и углубленного изучения, выходящего за рамки данной работы.

В табл. 15 представлены сводные данные о клинико-морфологических характеристиках опухолевого процесса у больных обеих групп.

**Таблица 15.** Сравнительная клинико-морфологическая характеристика опухолевого процесса у больных раком тела матки в основной и контрольной группах.

Показатели	Основная группа, N 71	Контрольная группа, N 75	p-value
Возраст	60,1±8,4	57,9±9,4	p=0,35
Стадия FIGO-TNM 2009г:			
<i>II</i>	32 (45%)	37 (49,3%)	p=0,6
<i>IIIa</i>	16 (22,5%)	21 (28%)	p=0,44
<i>IIIb</i>	1 (1,4%)	1 (1,3%)	p=0,97
<i>IIIc</i>	22 (31%)	16 (21,3%)	p=0,18
<i>IIIc1</i>	16 (22,5%)	16 (21,3%)	p=0,86
<i>IIIc2</i>	6 (8,5%)	0	–
Гистологический тип			
<i>Аденокарцинома Gr 1,2</i>	32 (45,1%)	42 (56%)	p=0,19
<i>Аденокарцинома Gr 3</i>	15(21,1%)	12 (16%)	p=0,42
<i>Неблагоприятный гистотип</i>	24 (33,8%)	21 (28%)	p=0,44
Инвазия в миометрий >50%	51 (71,8%)	58 (77,3%)	p=0,44
Инвазия в строму шейки матки	44 (61,9%)	40 (53,3%)	p=0,53
ЛВИ	24 (33,8%)	19 (25,3%)	p=0,26
Вовлечение серозы	14 (19,7%)	14 (18,7%)	p=0,87
Вовлечение придатков	11 (15,5%)	15 (20%)	p=0,48
Выполнение ЛАЭ	43 (60,6%)	33 (44%)	p=0,45
Поражение лимфоузлов:			
<i>тазовые</i>	16 (22,5%)	16 (21,3%)	p=0,86
<i>парааортальные</i>	1 (1,4%)	0	–
<i>тазовые и парааортальные</i>	5 (7%)	0	–
Низкая чувствительность к эстрогенам	8 (15,7%)	4 (11,8%)	p=0,61
Низкая чувствительность к прогестерону	8 (15,7%)	3 (8,8%)	p=0,36

Патогенез рака тела матки в 90% случаев связан с гормональными и обменными нарушениями [8]. Это также прослеживается и в нашем исследовании. В обеих группах наиболее часто встречалась следующая сопутствующая патология (табл. 16): гипертоническая болезнь, ожирение, сахарный диабет, хронический холецистит, ишемическая болезнь сердца, хронические заболевания желудочно-кишечного тракта. В большинстве

случаев имелось сочетание нескольких заболеваний. Например, в виде метаболического синдрома: ожирение, гипертоническая болезнь, нарушение углеводного обмена.

**Таблица 16.** Сопутствующая патология у больных раком тела матки в основной и контрольной группах.

Группа заболеваний	Нозология	Основная группа	Контрольная группа
Сердечно-сосудистая система	Гипертоническая болезнь	32 (45%)	40 (53,3%)
	ИБС*	14 (19,7%)	18 (24%)
	ВБНК*	12 (16,9%)	8 (10,7%)
	Тромбофлебит, тромбоз	3 (4,2%)	4 (5,3%)
	Заболевания сосудов головного мозга (ДЭП*, ОНМК*)	4 (5,6%)	9 (12%)
Гормонально-обменные нарушения	Сахарный диабет, НТГ*	13 (18,3%)	10 (13,3%)
	Ожирение II-IV степени	14 (19,7%)	13 (17,3%)
	Метаболический синдром	3 (4,2%)	5 (6,7%)
	Заболевания щитовидной железы	9 (12,7%)	11 (14,7%)
Заболевания ЖКТ	Желудка и 12перстной кишки	18 (25,3%)	15 (20%)
	Желчного пузыря и поджелудочной железы	22 (30,9%)	19 (25,3%)
	Толстого кишечника	5 (7%)	2 (2,7%)
Заболевания дыхательной системы	Бронхиальная астма, хронический бронхит	8 (11,2%)	3 (4%)
Заболевания мочевыделительной системы	Заболевания почек и мочевого пузыря	7 (9,8%)	7 (9,3%)
Вторые опухоли	Молочных желез	1 (1,4%)	1 (1,3%)

\* ИБС – ишемическая болезнь сердца, ВБНК – варикозная болезнь вен нижних конечностей, ДЭП – дисциркуляторная энцефалопатия, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, НТГ – нарушение толерантности к глюкозе.

Сочетание нескольких заболеваний хронического характера с гормонально-обменными, сосудистыми и другими нарушениями системного

характера, требует тщательного выбора наиболее эффективных и безопасных методов лечения в этой категории больных РТМ.

Из представленных данных видно, что по основным клинико-морфологическим факторам неблагоприятного прогноза – возрасту, объему хирургического лечения, стадии, гистологическому типу, распространенности опухолевого процесса в миометрии, шейке, придатках матки и поражении лимфоузлов, различий между основной и контрольной группами выявлено не было. Это делает правомочным дальнейшее проведение сравнительного анализа эффективности адъювантной терапии между группами.

Для выполнения второй задачи, поставленной в нашей работе, по разработке программ адъювантного химиолучевого лечения больных РТМ II-III стадии и уточнения правомочности сравнения их эффективности с традиционными методиками адъювантного лечения, были сопоставлены следующие подгруппы больных с различными вариантами адъювантного лечения контрольной и основной групп:

1) подгруппы с различным объемом адъювантной лучевой терапии: подгруппа основной группы с сочетанной лучевой терапией расширенного объема: внутриволостная лучевая терапия + дистанционное облучение малого таза с включением в объем облучения парааортальных лимфоузлов (СЛТ+ПА, N=15); подгруппа контрольной группы с сочетанной лучевой терапией стандартного объема: внутриволостная лучевая терапия + дистанционное облучение малого таза (СЛТ, N=15).

Данная подгруппа контрольной группы была сформирована из подгруппы лучевой терапии контрольной группы (N=54) методом подбора пар. Сравнительная клинико-морфологическая характеристика опухолевого процесса у больных этих подгрупп представлена в таблице 17. Статистических различий между подгруппами с различным объемом адъювантной лучевой терапии выявлено не было.

**Таблица 17.** Сравнительная клинико-морфологическая характеристика больных раком тела матки в подгруппах лучевой терапии основной и контрольной групп.

Показатели	Основная группа	Контрольная группа	p-value
	СЛТ+ПА, N 15	СЛТ, N 15	
Стадия FIGO-TNM 2009г:			P=0,55
<i>II</i>	12 (80%)	12 (80%)	
<i>IIIa</i>	0	1 (6,7%)	
<i>IIIb</i>	0	0	
<i>IIIc</i>	3 (20%)	2 (13,3%)	
<i>IIIc1</i>	3 (20%)	2 (13,3%)	
<i>IIIc2</i>	0		
Возраст	59,5±8,8	61,7±7,2	p=0,46
Гистологический тип			P=0,56
<i>Аденокарцинома Gr 1,2</i>	8(53,3%)	8(53,3%)	
<i>Аденокарцинома Gr 3</i>	2 (13,3%)	4(26,7%)	
<i>Неблагоприятный гистотип</i>	5 (33,3%)	3(20%)	
Инвазия в миометрий >50%	13 (86,7%)	13 (86,7%)	-
Инвазия в строму ШМ	10 (66,7%)	9 (60%)	P=0,88
ЛВИ	5 (33,3%)	3 (20%)	P=0,22
Вовлечение серозы	0	2 (13,3%)	P=0,14
Вовлечение придатков	0	0	-
Выполнение ЛАЭ	9 (60%)	5 (33,3%)	P=0,14
Поражение лимфоузлов			P=0,62
<i>тазовые</i>	3 (20%)	2 (13,3%)	
<i>парааортальные</i>	0		
<i>тазовые и парааортальные</i>	0		
Низкая чувствительность			
К эстрогенам	2 (13,3%)	2 (13,3%)	P=0,84
К прогестерону	2 (13,3%)	1 (6,7%)	P=0,65

2) подгруппы с одинаковым объемом облучения (внутриполостная лучевая терапия и дистанционное облучение, ограниченные тазом) и различными схемами химиотерапии – в подгруппе основной группы таксано-платиновый режим (СЛТ+ТР, N=20), в подгруппе контрольной группы – в основном режим САР, включающий циклофосфамид, доксорубицин и цисплатин (СЛТ+САР, N=21). Сравнительная клинико-морфологическая характеристика опухолевого процесса у больных этих подгрупп представлена в таблице 18. По основным клинико-морфологическим

параметрам подгруппы также оказались сопоставимы, различия статистически незначимы.

**Таблица 18.** Сравнительная клинико-морфологическая характеристика больных раком тела матки в подгруппах химиолучевого лечения основной и контрольной групп.

Показатели	Основная группа	Контрольная группа	p-value
	СЛТ+ТР, N20	СЛТ+САР, N21	
Возраст	58,3±9,9	57,4±7,3	p=0,7
Гистологический тип			P=0,66
<i>Аденокарцинома Gr 1,2</i>	9 (45%)	10 (47,6%)	
<i>Аденокарцинома Gr 3</i>	5 (25%)	3 (14,3%)	
<i>Неблагоприятный гистотип</i>	6 (30%)	8 (38,1%)	
Инвазия в миометрий >50%	14 (70%)	16 (76,2%)	P=0,57
Инвазия в строму ШМ	16 (80%)	8 (38,1%)	<b>P=0,02</b>
ЛВИ	5 (25%)	7 (33,3%)	P=0,56
Вовлечение серозы	3 (15%)	6 (28,6%)	P=0,29
Вовлечение придатков	3 (15%)	4 (19,1%)	P=0,8
Выполнение ЛАЭ	8 (40%)	12 (57,1%)	p=0,27
Поражение лимфоузлов			P=0,17
<i>тазовые</i>	2 (10%)	7 (33,3%)	
<i>парааортальные</i>	0	0	
<i>тазовые и парааортальные</i>	1 (5%)	0	
Стадия FIGO-TNM 2009г:			P=0,09
<i>II</i>	13 (65%)	7 (33,3%)	
<i>IIIa</i>	4 (20%)	7 (33,3%)	
<i>IIIb</i>	0	0	
<i>IIIc</i>	3 (15%)	7 (33,3%)	
<i>IIIc1</i>	2 (10%)	7 (33,3%)	
<i>IIIc2</i>	1 (5%)	0	
Низкая чувствительность			
К эстрогенам	3 (15%)	1 (4,8%)	P=0,57
К прогестерону	2 (10%)	1 (4,8%)	P=0,66

3) подгруппы химиолучевого лечения с проведением конформного сочетанного лучевого лечения расширенного объема и химиотерапии в таксано-платиновом режиме в основной группе (СЛТ+ПА+ТР, N=36) и конвенциональной сочетанной лучевой терапии стандартного объема (СЛТ, N=39) – в контрольной. Сравнительная клинико-морфологическая

характеристика опухолевого процесса у больных подгрупп химиолучевого и лучевого лечения представлена в таблице 19.

**Таблица 19.** Сравнительная клиничко-морфологическая характеристика больных раком тела матки в подгруппах химиолучевого и лучевого лечения основной и контрольной групп.

Показатели	Основная группа	Контрольная группа	p-value
	СЛТ+ПА+ТР, N 36	СЛТ, N 39	
Возраст	57±9,6	61±9,2	p=0,83
Гистологический тип			P=0,22
<i>Аденокарцинома Gr 1,2</i>	15 (41,7%)	24(61,5%)	
<i>Аденокарцинома Gr 3</i>	8 (22,2%)	5(12,8%)	
<i>Неблагоприятный гистотип</i>	13 (36,1%)	10(25,6%)	
Инвазия в миометрий >50%	24 (66,7%)	29 (74,3%)	P=0,46
Инвазия в строму ШМ	18 (50%)	23 (58,9%)	P=0,45
ЛВИ	14 (38,9%)	9 (23%)	P=0,14
Вовлечение серозы	11 (30,5%)	6 (15,4%)	P=0,12
Вовлечение придатков	8 (22,2%)	11 (28,2%)	P=0,31
Выполнение ЛАЭ	26 (72,2%)	16 (41%)	<b>P=0,04</b>
Поражение лимфоузлов			P=0,13
<i>тазовые</i>	11 (30,5%)	7 (17,9%)	
<i>парааортальные</i>	1 (2,8%)		
<i>тазовые и парааортальные</i>	4 (11,1%)		
Стадия FIGO-TNM 2009г:			P=0,053
<i>II</i>	7 (19,4%)	18 (46,1%)	
<i>IIIa</i>	12 (33,3%)	13 (33,3%)	
<i>IIIb</i>	1 (2,8%)	1 (2,6%)	
<i>IIIc</i>	16 (44,4%)	7 (17,9%)	
<i>IIIc1</i>	11 (30,5%)	7 (17,9%)	
<i>IIIc2</i>	5 (13,8%)		
Низкая чувствительность			
К эстрогенам	3 (8,3%)	2 (5,1%)	P=0,78
К прогестерону	4 (11,1%)	2 (5,1%)	P=0,51

Как видно из таблицы, между группами имелись достоверное отличие по выполнению ЛАЭ, которое в дальнейшем было учтено при проведении многофакторного анализа. По остальным ФНП различий между группами не выявлено.

Таким образом, существенных различий между сравниваемыми группами и подгруппами по клиничко-морфологическим характеристикам опухолевого процесса не выявлено. Группы различались лишь в подходах к

адьювантному лечению, что и явилось предметом исследования настоящей работы.

## **2.2. Общая характеристика методов адьювантного лечения в группе адьювантного конформного химиолучевого лечения и группе конвенционального лучевого лечения**

### **2.2.1 Лучевая терапия.**

#### **Внутриполостная лучевая терапия.**

На первом этапе адьювантной лучевой терапии всем больным РТМ II-III стадии в обеих группах проводилась автоматизированная высокомогностная внутриполостная гамма-терапия. Внутриполостное облучение проводилось ежедневно 1 раз в день, до этапа дистанционного облучения. После сеанса вводились марлевые турунды, пропитанные раствором диоксидина, 10% димексида, левомиколя для профилактики лучевых реакций; в прямую кишку вводились свечи с метилурацилом.

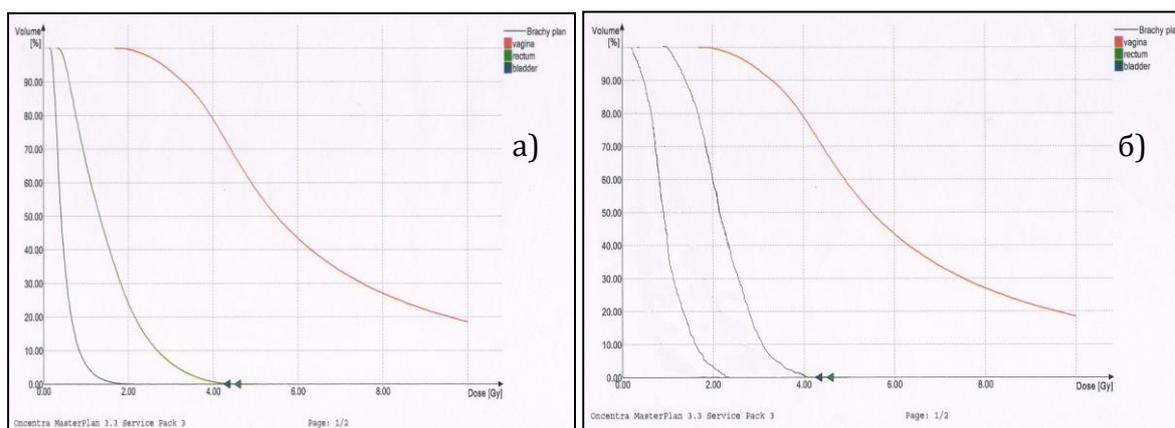
В контрольной группе лечение проводилось на аппаратах АГАТ-ВУ<sup>®</sup> и Multisource<sup>®</sup> с применением источника  $Co^{60}$  HDR, с плоскостным (2D) планированием параметров облучения. При работе на АГАТ-ВУ<sup>®</sup> применялись стандартные карты №94-96 «Атласа дозных распределений». Для планирования параметров облучения на аппарате Multisource<sup>®</sup> использовалась программа «HDR plus» под рентгенологическим контролем установки эндостатов с помощью С-дуги (рис. 4).



**Рисунок 4.** Общий вид аппаратов АГАТ-ВУ<sup>®</sup> (а), Multisource<sup>®</sup> (б) с С-дугой  
В аппарате АГАТ-ВУ<sup>®</sup> возможно применение двух источников –  $Co^{60}$  или  $Ir^{192}$ , диаметром 1мм, длиной 5мм, мощностью до 111ГБк и 370ГБк

соответственно. При применении источника  $Co^{60}$  время лечения составляет в среднем 8-11мин, источника  $Ir^{192}$  4-7мин, при условии недавней поставки источника. С удлинением срока использования источника, увеличивается и время лечения из-за распада источника. В аппарате Multisource<sup>®</sup> также возможно использование источника  $Co^{60}$  или  $Ir^{192}$  диаметром 1мм, длиной 3,5мм, мощностью дозы до 74ГБк. Время лечения на аппарате Multisource<sup>®</sup> также зависит от срока использования источника. Пересчет времени лечения происходит автоматически и ежедневно, с учетом распада источника, в планирующих системах обоих аппаратах.

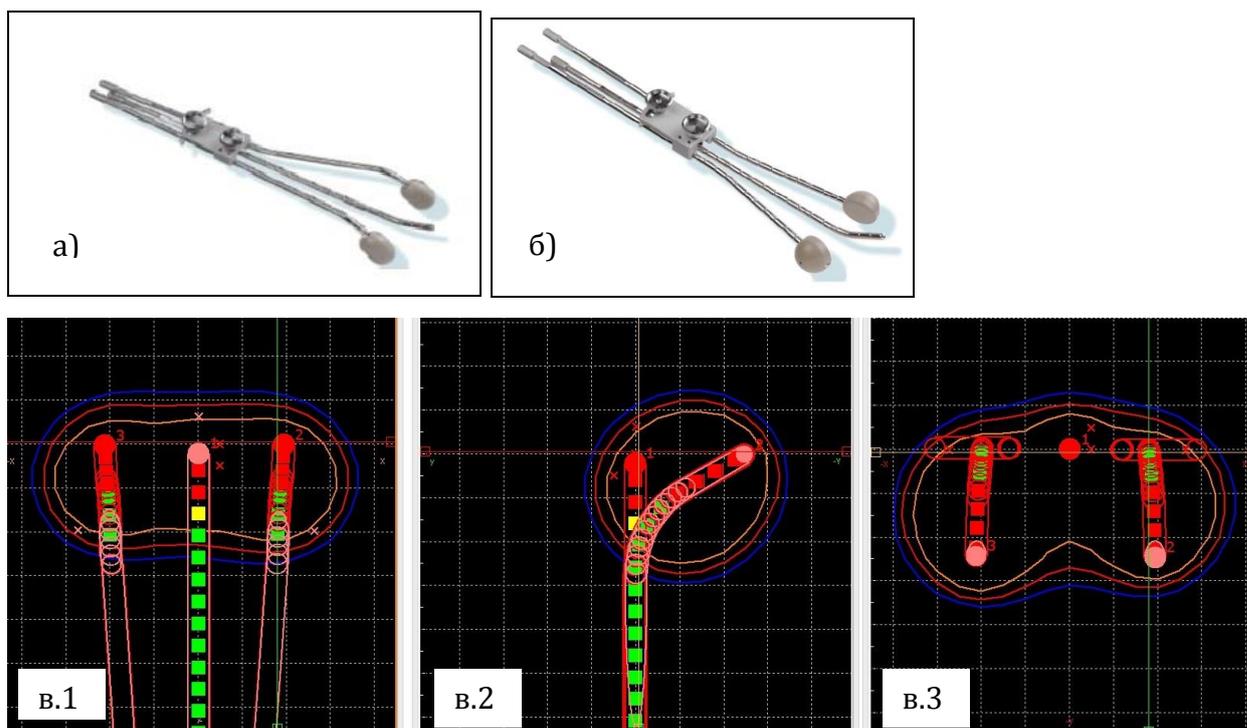
В основной группе лечение проводилось на аппарате Microselectron-HDR источником  $Ir^{192}$  HDR, с объемным планированием параметров облучения по данным индивидуальной КТ-МР-топометрии на планирующей системе Oncentra MasterPlan; оптимизация параметров облучения проводилась согласно рекомендациям GEC-ESTRO [104] на основании сравнительных гистограмм доза-объем. Параметры облучения - количество позиций облучения в эндостате, их расположение, время стояния источника в каждой точке очага - культе влагалища, подбирались с учетом градиента дозы в органах риска – прямой кишке и мочевом пузыре, оцениваемые по гистограмме доза-объем (рис. 5).



**Рисунок 5.** Гистограмма доза-объем для оценки расчетных параметров внутриполостного облучения (Microselectron-HDR,  $Ir^{192}$  HDR): а) дозное распределение с учетом оптимизации параметров облучения органов риска; б) без учета оптимизации

Согласно рекомендациям GEC-ESTRO [104] предписанная 100% доза должна подводиться на глубину 5мм от стенки аппликатора, что чаще всего соответствует основанию слизистой влагалища. Однако, при проведении КТ-МР-топометрии было выявлено, что передняя стенка прямой кишки или задняя стенка мочевого пузыря из-за тонкой влагалищной стенки могут оказываться в пределах 100% изодозы, что может приводить к росту осложнений лечения. В связи с чем, возможность индивидуальной оптимизации параметров облучения важна для снижения интегральной дозы в органах риска и позволяет снизить количество осложнений лечения с 10% до 1%.

Для облучения культи влагалища применялись различные эндостаты в зависимости от поставленных задач (рис. 6).

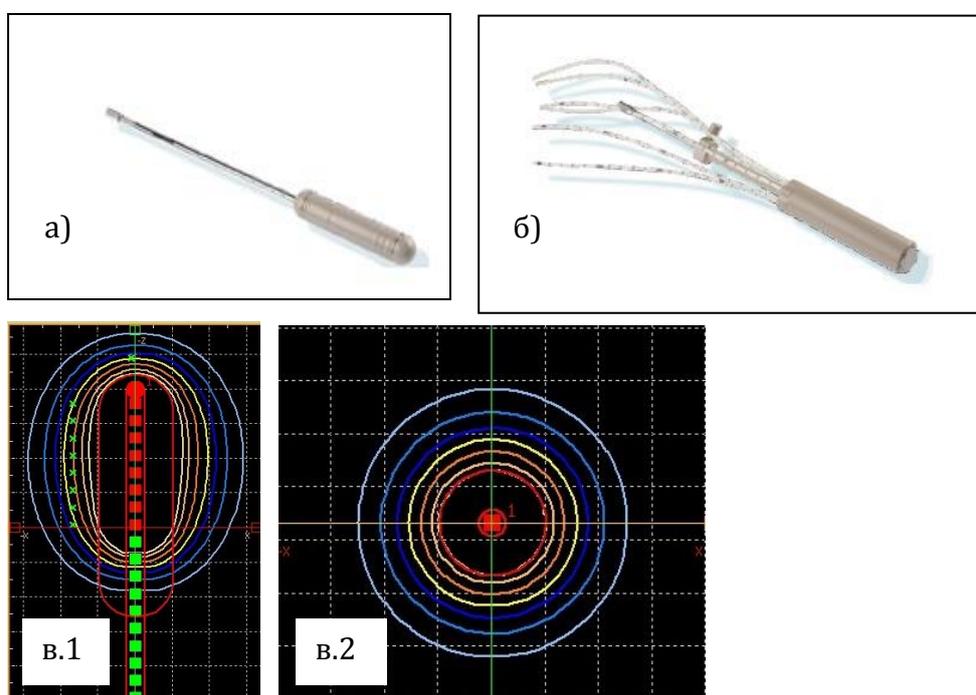


**Рисунок 6.** Трехканальные эндостаты типа Флетчер (а), типа Манчестер (б) с геометрией 1,0-1/0-1,0 и суммарное дозное распределение при облучении вагинального рубца, формируемое трехканальными эндостатами во фронтальной (в.1), сагиттальной (в.2) и аксиальной плоскостях (в.3), плоскостное (2D) планирование на аппарате Multisource® в системе планирования HDR+.

Для локального облучения купола влагалища (вагинального рубца) в контрольной группе использовались преимущественно трёхканальные

эндостаты типа Флетчер или Манчестер. При этом крайние излучательные позиции всех трех каналов располагались в одной плоскости и плотно приставлялись к вагинальному рубцу. Для обеспечения устойчивого положения эндостата проводилась тампонада влагалища марлевой турундой.

Для равномерного облучения влагалищной трубки по всей её длине применялся одноканальный или многоканальный цилиндрический эндостат; его диаметр и длина подбирались индивидуально для обеспечения максимального прилегания к слизистой влагалища и исключения переоблучения тканей промежности (рис. 7).



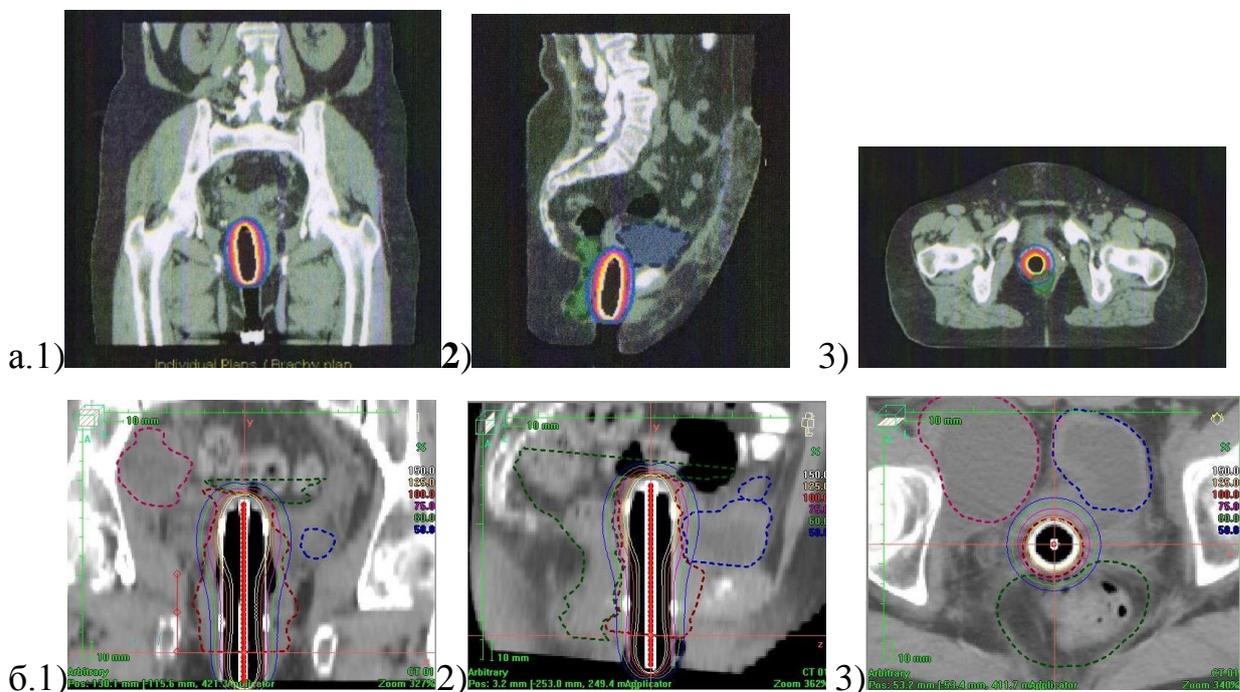
**Рисунок 7.** Одноканальный вагинальный цилиндрический эндостат, диаметром 25мм (а); многоканальный МР-совместимый цилиндрический эндостат, диаметром 20мм (б); суммарное дозное распределение при равномерном облучении влагалищной трубки, формируемое одноканальным эндостатом во фронтальной (в.1), и аксиальной плоскостях (в.2), плоскостное (2D) планирование на аппарате Multisource<sup>®</sup> в системе планирования HDR+.

Для более полноценного облучения культи влагалища у 14 (18,7%) больных в контрольной группе применялся подход с последовательным облучением вагинального рубца трехканальным эндостатом и влагалищной трубки одноканальным эндостатом. У данного подхода есть довольно значимые недостатки: во-первых – увеличение количества фракций и, следовательно, удлинение госпитализации приводит к удорожанию

стоимости лечения; во-вторых, довольно сложно правильно провести расчет правильной стыковки дозных распределений в верхних позициях, т.к. пропуск позиций может привести к риску переоблучения в этой зоне, соответствующей треугольнику Лъето задней стенки мочевого пузыря.

В основной группе чаще использовался одноканальный или многоканальный цилиндрический эндостат. Индивидуальное 3D планирование, применяемое в системе Oncentra MasterPlan, обеспечило возможность одновременного неравномерного облучения с подведением на различные участки влагалищной трубки различных доз за один сеанс за счет оптимизации изодозных линий в виде «булавы», с эскалацией дозы до 150-200% в области рубца и верхней трети влагалища по сравнению с дозой, подводимой равномерно к средней и нижней трети влагалища (рис. 8).

Данный подход нивелировал недостатки последовательного облучения вагинально рубца и всей влагалищной трубки, приводя к сокращению количества фракций и обеспечивая четкое дозирование без риска переоблучения прилежащих органов риска.



**Рисунок 8.** Суммарные дозные распределения при равномерном облучении влагалища во фронтальной (а.1), сагиттальной (а.2), аксиальной (а.3) плоскостях и при неравномерном облучении влагалища с «мягким» градиентом дозы до 150% в области вагинального рубца во фронтальной

(б.1), сагиттальной (б.2), аксиальной (б.3) плоскостях. Индивидуальное объемное 3D планирование на аппарате Microselectron-HDR в системе планирования Oncentra MasterPlan.

Наиболее часто в обеих группах проводилось облучение и влагалищной трубки, и вагинального рубца, при этом в основной группе чаще применялась методика облучения с использованием одноканального эндостата с неравномерным облучением влагалищной трубки и вагинального рубца. У пятой части больных в обеих группах (22,6% больных в основной и 18,3% в контрольной) проводилось облучение только влагалищного рубца ( $p=0,386$ ). Данные представлены в таблице 20.

**Таблица 20.** Варианты эндовагинальной брахитерапии в основной и контрольной группах.

Зона облучения и тип эндостата	Основная группа	Контрольная группа	p-value
Вагинальный рубец (3х-канальный эндостат)	13 (18,3%)	17 (22,6%)	$p=0,51$
Рубец и влагалищная трубка (одноканальный эндостат)	46 (64,8%)	44 (58,7%)	$p=0,35$
Рубец и влагалищная трубка (одноканальный эндостат+3х-канальный эндостат)	12 (16,8%)	14 (18,7%)	$p=0,78$

Медианы доз и интерквартильные размахи (10-90%) подводимые к слизистой влагалищной трубки и рубцу приведены в таблице 21.

**Таблица 21.** Медианы доз и интерквартильные размахи, подводимые при проведении ВПЛТ у больных раком тела матки в основной и контрольной группах.

Доза	Описание	Влагалищный рубец		p-value	Влагалищная трубка		p-value
		Осн. гр.	Контр. гр.		Осн. гр.	Контр. гр.	
РОД	Медиана	5Гр	5Гр	0,67	4Гр	4Гр	0,7
	10-90%	4-6Гр	5-5,5Гр		3-5Гр	3-5Гр	
СОД	Медиана	30Гр	30Гр	0,23	20Гр	20Гр	0,8
	10-90%	20-36Гр	20-35Гр		15-24Гр	15-25Гр	

Существенных различий в подведенных разовых и суммарных дозах не отмечено.

Таким образом, из вышеизложенных данных, нами сделан вывод о том, что индивидуальное объемное 3D планирование параметров адьювантной внутрисполостной лучевой терапии обеспечивает сокращение сроков госпитализации, а также увеличивает пропускную способность лечебных аппаратов за счет уменьшения количества фракций при применении «мягкого» градиента дозы при одновременном неравномерном облучении влагалищной трубки и вагинального рубца; помимо этого индивидуальное планирование параметров облучения улучшает дозиметрический контроль за подводимыми дозами к органам риска, что является неотъемлемой частью гарантии качества лучевой терапии.

В целом, в настоящее время, индивидуальное объемное планирование параметров внутрисполостного облучения является доступным для радиотерапевтов широкой сети лечебных онкологических учреждений в виду переоснащения отделений лучевой терапии по программе модернизации здравоохранения. Поставленные аппараты для брахитерапии являются современными и высокотехнологичными, обеспечивающими на сегодняшний день выполнение любых требований лечения гинекологических больных.

#### **Дистанционная лучевая терапия.**

Дистанционная лучевая терапия проводилась на гамма-аппаратах с источником Кобальт-60 с активностью до 9000 Кюри и энергией излучения до 1,5МэВ и на линейных ускорителях электронов (ЛУЭ) с энергией фотонов 6-18МэВ с использованием мультилепестковых коллиматоров. Лечение на ЛУЭ проводилось с 2010 года, когда начала действовать программа модернизации по переоснащению парка лучевой терапии. Большая часть больных в контрольной группе лечилась конвенционально на гамма-аппаратах, в основной группе - конформно на ЛУЭ (табл. 22).

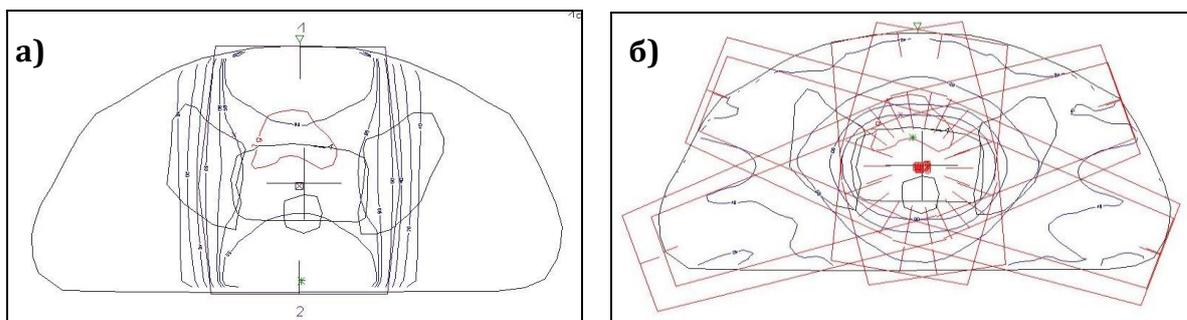
Четверть больных в основной группе, получавших лечение на гамма-аппаратах, были включены в набор в начале исследования, когда еще

применялись гамма-аппараты. Четверть больных в контрольной группе лечились на ускорителе электронов, неоснащенным мультилепестковым коллиматором, без возможности конформного облучения.

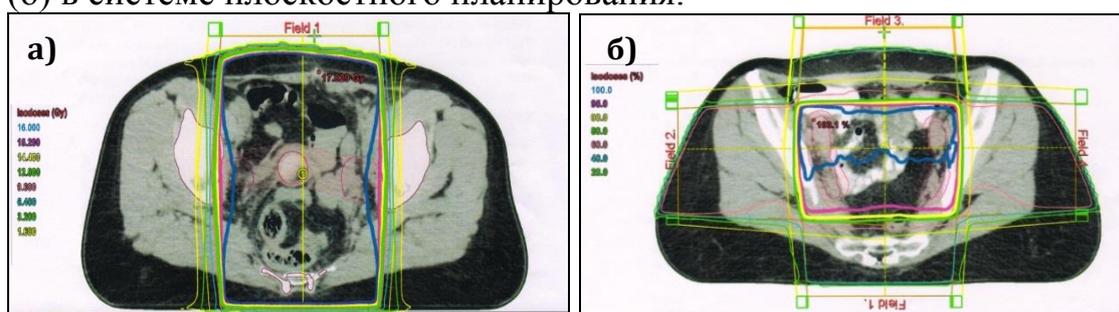
**Таблица 22.** Излучательные установки, используемые при облучении больных раком тела матки в основной и контрольной группах.

	ЛУЭ	Гамма-аппарат	p-value
Контрольная группа	21 (28%)	54 (72%)	0,000
Основная группа	52 (73,2%)	19 (26,8%)	0,000

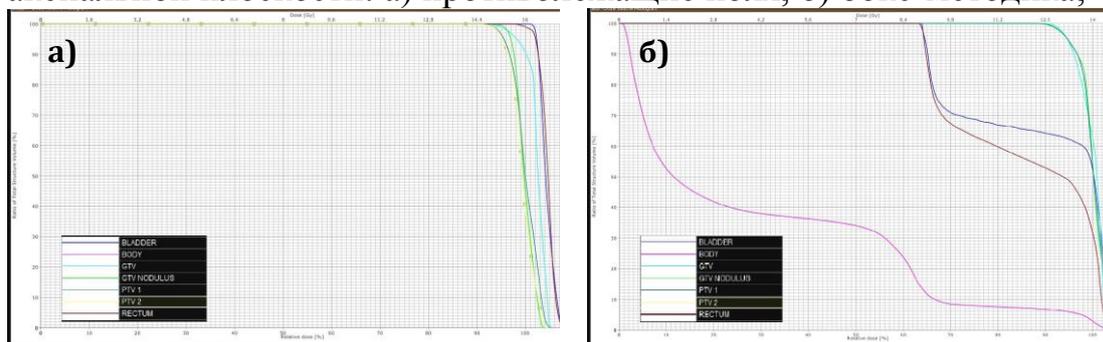
На первом этапе в контрольной группе в объем облучения включался весь объем малого таза до уровня L4-L5. Клинической мишенью облучения (CTV) являлись влагалищная трубка, клетчатка малого таза и регионарные тазовые лимфоузлы до уровня бифуркации аорты. Облучение проводилось ежедневно, 5 дней в неделю, РОД составила 2Гр, средняя СОД 30Гр (22-34Гр). Для облучения малого таза использовались как правило – стандартные противоположные передне-задние поля или модифицированная методика одноосевой 6-секторной ротации. Эти методики использовались или самостоятельно, или последовательно, с облучением первоначально большого объема тканей противоположными полями до СОД 20Гр и далее при помощи бокс-методики или одноосевой 6-секторной ротации до СОД 30Гр. Для лучевой терапии в контрольной группе использовались гамма-аппараты «Рокус-АМ», «АГАТ-Р», «АГАТ-С» в статическом и ротационном режимах. Плоскостное 2D планирование проводилось в системе «Тонкий луч» на уровне изоцентра (рис. 9). В последующем при лечении на ЛУЭ SL-75 без мультилепесткового коллиматора также использовалась методика облучения прямыми противоположными полями, бокс-методика с объемным планированием в системе Oncentra MasterPlan (рис. 9-11) с возможностью индивидуализации программы по гистограмме доза-объем (DVH).



**Рисунок 9.** Суммарные изодозные распределения при облучении таза противоположными полями (а), методом одноосевой 6-ти секторной ротации (б) в системе плоскостного планирования.



**Рисунок 10.** Суммарные изодозные распределения при использовании методик облучения больных раком тела матки в 3D планирующей системе в аксиальной плоскости: а) противоположные поля, б) бокс-методика;

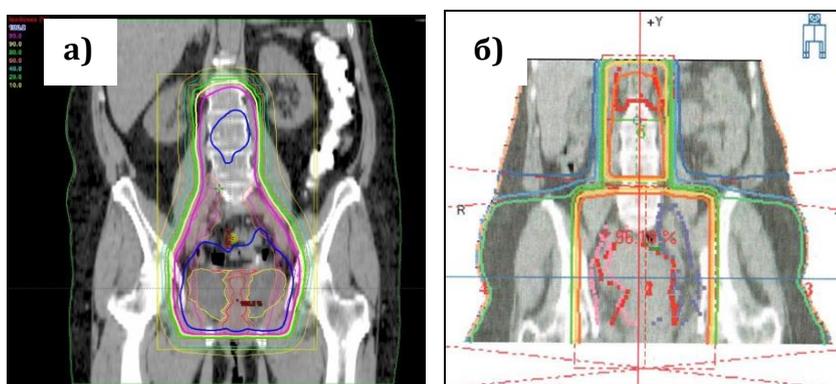


**Рисунок 11.** Гистограмма доза-объем (DVH) для методики облучения: а) двумя противоположными полями, б) методики облучения «бокс»

При сравнении программ по гистограммам доза-объем (рис. 11), видно, что при лечении противоположными передне-задними полями в объем облучения, получающий 100% дозы (D100), попадает более 80% объема органов риска, таких как мочевого пузыря и прямой кишки. А при использовании более щадящих методик, в частности «бокс», D100 подводится на меньший объем (50-60%) органов риска. При этом СОД в очаге и клетчатке, прилежащей к органам риска и входящей в CTV, идентичны. То есть, сочетание у одной больной методики противоположных

полей и бокс-методики нецелесообразно и может применяться для особых случаев (транспозиции яичников; эндопротезов тазобедренных суставов, особенно у пожилых больных с остеопорозом на фоне эндопротезов устаревших конструкций и материалов); предпочтение всегда стоит отдавать оптимизированным методикам.

В основной группе на дистанционном этапе дополнительно проводилось облучение парааортальной области до уровня почечных ножек (Th12-L1). Планирование на ЛУЭ, используемых в клиниках (Clinac 2100, Unique, TrueBeam фирмы Varian и Precise фирмы Elekta), проводилось в 3D режиме с использованием данных КТ-топометрии при помощи программного обеспечения, поставляемого с оборудованием (Eclipse, Xio) (рис. 12).



**Рисунок 12** Суммарные изодозные распределения во фронтальных плоскостях при облучении таза с включением парааортальных лимфоузлов при одновременном облучении (а), при последовательном облучении (б).

До введения в клиническую практику с 2010 года ЛУЭ с большим мультилепестковым коллиматором с диапазоном раскрытия до 25см и 3D-планированием с возможностью одновременного облучения области малого таза и парааортальных лимфоузлов без дополнительных стыковок, облучение двух этих областей проводилось последовательно, что удлиняло время лечения и увеличивало риск пере- или недооблучения в месте стыковки. С радиобиологических позиций удлинение времени лечения приводит к репопуляции и репарации опухолевых клеток, что снижает эффективность такого лечения. Помимо этого, последовательное облучение удорожает общую стоимость лечения в связи с увеличением количества койко-дней и энерго-трудовых затрат.

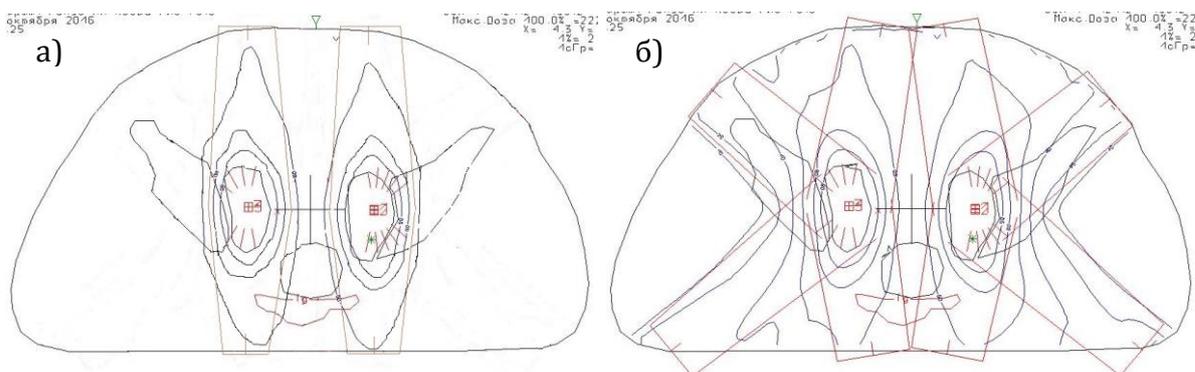
Применение в основной группе современной ускорительной техники с большой глубиной проникновения фотонных пучков, объемного планирования с конформным облучением позволило практически полностью отойти от применения противоположных полей при облучении структур малого таза (табл. 23). Применение щадящих методик с сокращением объема органов риска, попадающих в поля облучения, позволило проводить одновременное облучение двух зон – малого таза и парааортальной области без существенного увеличения осложнений лечения.

**Таблица 23.** Виды используемых методик и их последовательностей на первом этапе дистанционного облучения в основной и контрольной группах.

Методика	Основная группа	Контрольная группа	p-value
<i>Противолежащие поля</i>	9 (12,7%)	17 (22,7%)	p=0,11
<i>Щадящие методики:</i>			p=0,09
Бокс	46 (64,8%)	2 (2,7%)	
Одноосевая 6-секторная ротация	4 (5,6%)	16 (21,3%)	
Противолежащие поля + бокс	5 (7%)	28 (37,3%)	
Противолежащие поля + одноосевая 6-секторная ротация	5 (7%)	9 (12%)	
<i>Неизвестна</i>	2 (2,8%)	3 (4%)	p=0,69

На втором этапе дистанционного облучения в объем мишени (CTV) включались только региональные лимфоузлы – тазовые лимфоузлы (внутренние, наружные и общие подвздошные, лимфоузлы промоториума, поясничные лимфоузлы до уровня L4-L5) в контрольной группе и дополнительно парааортальные лимфоузлы в основной группе. Облучение проводилось 5 дней в неделю, с РОД 2Гр до средней СОД 44Гр.

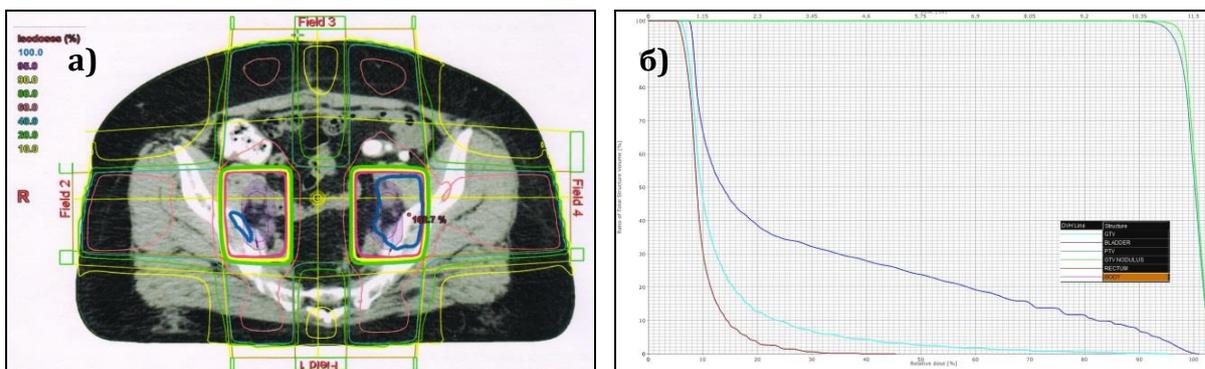
В контрольной группе использовались различные методики подведения дозы: две пары противоположных полей с двумя изоцентрами, двухосевая 4х-секторная ротация с двумя изоцентрами, пара противоположных полей, бокс-методика, одноосевая 6-ти секторная ротация (рис. 13).



**Рисунок 13.** Суммарные изодозные распределения в 2D планирующей программе при использовании методик а) две пары противоположных полей, б) двухосевая 4х-секторная ротация

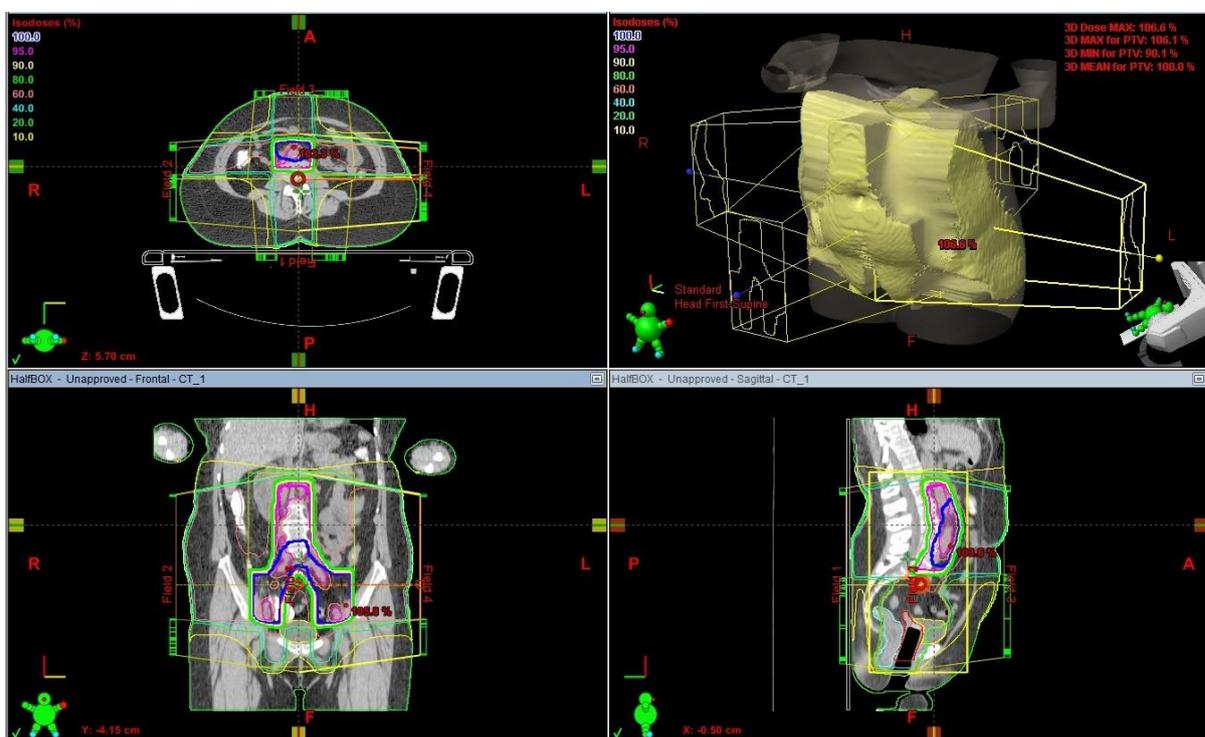
Методики с двумя изоцентрами снижают лучевую нагрузку на срединные структуры таза, приводят к снижению частоты осложнений лечения. Однако, на гамма-аппаратах укладка больных на каждый из изоцентров проводится в ручном режиме операторами установки по ходу проведения процедуры, что может привести к риску её неточности и к переили недооблучению. Если при этом, дополнительно проводится облучение парааортальной области, то риск неточности возрастает втрое, так как парааортальная область облучается с третьего изоцентра. Помимо этого ручная укладка больного растягивает сеанс лучевой терапии по времени, что само по себе увеличивает неточность облучения из-за естественных физиологических процессов в организме больных (изменение наполненности прямой кишки и мочевого пузыря); также, растягивание процедуры по времени снижает пропускную способность аппаратов.

В основной группе применение объемной методики облучения «полубокс» - две пары взаимно перпендикулярных полей, с использованием мультилепесткового коллиматора с большим размером диафрагмы позволило проводить облучение тазовых и парааортальных лимфоузлов одновременно с одного изоцентра, что, безусловно, значительно снижает риск погрешности, возникающей при облучении с двух-трех изоцентров, уменьшает время сеанса и увеличивает пропускную способность аппарата (рис. 14-15).



**Рисунок 14.** Изодозные распределения в 3D планирующей программе при использовании методики «полубокс»: а) на уровне тазовых лимфоузлов в аксиальной плоскости, б) гистограмма доза-объем для методики облучения «полубокс»

Из гистограммы доза-объем методики облучения «полубокс» видно, что органы риска практически выведены из областей высоких доз.



**Рисунок 15.** Суммарные изодозные распределения облучения тазовых и парааортальных лимфоузлов на втором этапе дистанционной лучевой терапии в основной группе в трех плоскостях в 3D планирующей системе.

Укладка больной на один изоцентр, и облучение трех различных областей без дополнительных действий с лечебным столом или непосредственно с больной, без растягивания процедуры по времени, возможность визуального контроля точности укладки больной перед сеансом при помощи систем визуализации современной мегавольтной техники

является неоспоримым преимуществом конформного облучения. Используемые на 2 этапе методики облучения представлены в таблице 24.

**Таблица 24.** Виды используемых методик облучения лимфоколлекторов в основной и контрольной группах.

Методика	Основная группа	Контрольная группа	p-value
<i>Щадящие методики с облучением только лимфоузлов</i>			p=0,09
Полубокс	32 (45,1%)	13 (17,3%)	
Две пары противоположащих полей	20 (28,2%)	22 (29,3%)	
Двухосевая 4х-секторная ротация	4 (5,6%)	15 (20%)	
<i>Облучение и лимфоузлов и центральных структур таза</i>			p=0,12
Бокс	9 (12,7%)	2 (2,7%)	
Противолежащие поля	2 (2,8%)	4 (5,3%)	
Одноосевая 6-ти секторная ротация	2 (2,8%)	16 (21,3%)	
<i>Неизвестна</i>	2 (2,8%)	3 (4%)	p=0,69

Из полученных данных следует, что у третьей части больных в контрольной группе (29,3%) и пятой части в основной группе (18,3%) облучение лимфоузлов проводилось без выведения из полей облучения центральных структур малого таза и органов риска, что не могло не отразиться на частоте осложнений лечения, анализ которых приведен в главе 3.

Важно отметить, что применение внутриволостного, а не только дистанционного облучения, снижает общий объем облучаемых тканей на 10-15%, обеспечивая возможность прецизионной оптимизации облучения вагинальной трубки. Будущее лучевой терапии при облучении онкогинекологических больных за применением программ, способных производить расчет доз при совместном сочетанном облучении органов таза.

Медианы суммарных доз и интерквартильные размахи (10-90%) двух этапов облучения представлены в таблице 25. Существенных различий между группами не получено.

**Таблица 25.** Медианы доз и интерквартильные размахи суммарных доз, подводимых при проведении ДЛТ в основной и контрольной группах.

Мишень облучения		Основная группа	Контрольная группа	p-value
Малый таз:	медиана	30Гр	30Гр	p=0,38
	10-90%	30-30Гр	29-30Гр	
Тазовые лимфоузлы:	медиана	44Гр	44Гр	p=0,20
	10-90%	44-46Гр	42-46Гр	
Парааортальные узлы:	медиана	44Гр	0Гр	-
	10-90%	44-46Гр		

### **2.2.2. Лекарственная терапия.**

Дизайном исследования подразумевалось проведение в основной группе 4 курсов ПХТ в таксано-платиновом режиме в сроки 4-6 недель после окончания лучевой терапии, один раз в 21-28 дней. Всего в основной группе адъювантную ПХТ в таксано-платиновом режиме получили 56 человек (78,9%), 20 из них - в подгруппе сочетанной лучевой терапии с ДЛТ, ограниченной тазом (СЛТ+ТР) и 36 - в подгруппе расширенного объема облучения (СЛТ+ПА+ТР). В среднем проводилось 4 курса химиотерапии через 21-28 дней. У 15 больных запланированная адъювантная ПХТ не проводилась из-за отказа у 5 (7%) больных, наличия противопоказаний у 8 (11,3%) больных или нарушения сроков начала проведения ПХТ у 2 (2,8%) больных.

В основной группе практически все больные закончили запланированное лечение в срок и в полном объеме. Лишь у одной больной (1,4%) в основной группе не была завершена лучевая терапия из-за развития некупируемой гематологической реакции (лейко-, тромбопения 3 степени, анемия 2 степени), у 2х больных (2,8%) было сокращение количества курсов ПХТ до трех из-за развития периферической нейропатии и острого нарушения мозгового кровообращения.

Дозы, схемы введения химиопрепаратов и премедикации соответствовали общепринятым – паклитаксел 135мг/м<sup>2</sup> или доцетаксел 75мг/м<sup>2</sup>; цисплатин 75мг/м<sup>2</sup> или карбоплатин AUC 5-6.

Показания к ПХТ и дозы вводимых препаратов в контрольной группе определялись индивидуально онкологом-химиотерапевтом. Всего адъювантная ПХТ в контрольной группе была проведена 21 больной (28%): у 19 (25,3%) по схеме CAP (цисплатин  $75\text{мг}/\text{м}^2$  или карбоплатин AUC5+доксорубицин  $50\text{мг}/\text{м}^2$ , циклофосфан  $750\text{мг}/\text{м}^2$ ), 2 (2,7%) по схеме AP (эпирубицин 990мг, карбоплатин AUC5). В среднем проводилось 4,5 циклов ПХТ через 21 день.

В контрольной группе запланированное лечение в полном объеме получили 19 больных, остальным потребовалось изменение схемы химиотерапии и удлинение перерывов между введениями: отказ от циклофосфамида из-за гастроинтестинальной токсичности 2-3 степени в течение 2х недель после введения – 2(2,7%); отказ от доксорубицина из-за нарастания сердечной недостаточности – 1 (1,3%); полная смена схемы химиотерапии из-за невозможности провести предписанную схему по месту жительства – 1 (1,3%).

Группы различались по схемам применяемой ПХТ, что и являлось предметом изучения в нашем исследовании. Однако, группы оказались сопоставимы по общему числу циклов адъювантной ПХТ (4 в основной и 4,5 в контрольной), числу случаев серьезных побочных эффектов (4,2% в основной против 5,3% в контрольной), потребовавших существенной коррекции программ лечения, что сделало правомочным последующее сравнение эффективности лечения больных РТМ в основной и контрольной группе в подгруппах с адъювантной ПХТ.

### **2.3. Методы статистической обработки**

Все данные о больных, вошедших в исследование (более 120 характеристик), заносились в сводную таблицу Microsoft Excel 2010 и обрабатывались при помощи программного обеспечения Statistica 10 (StatSoft. Inc.) и IBM SPSS Statistics с учетом международных рекомендаций для медицинских исследований. Количественные характеристики с нормальным распределением описывались при помощи средних величин;

сравнение их проводилось при помощи t-критерия Стьюдента; характеристики с ненормальным распределением описывались при помощи медианы, сравнивались при помощи непараметрического U-критерия Мана-Уитни. Качественные бинарные характеристики сравнивались при помощи построения таблиц сопряженности и расчета критерия Пирсона и  $\chi$ -квадрат, для малых групп дополнительно использовался точный критерий Фишера.

Общая и безрецидивная выживаемость, выживаемость без локо-регионарного рецидива, без метастазирования в парааортальных лимфоузлах, без отдаленного метастазирования оценивались при помощи метода Каплан-Мейера. Пациенты, выбывшие из-под наблюдения, цензурировались. Безрецидивная выживаемость рассчитывалась от даты начала лечения до даты прогрессирования (локо-регионарного или отдаленного). Общая выживаемость рассчитывалась от даты начала лечения до даты смерти или даты последнего визита к врачу. Также сведения о выживаемости собирались при анкетировании по телефону. Для сравнения выживаемости использовался лог-ранговый критерий и критерий Тарон-Вар. Одно- и многофакторный анализ проводился при помощи непараметрического метода Спирмена и регрессионной модели Кокса. Статистически значимыми различия всех критериев, используемых в работе, определялись при  $p < 0,05$ .

Таким образом, необходимо сделать вывод, что больные, включенные в исследование, относятся к группе неблагоприятного прогноза с высоким риском прогрессирования заболевания. Все основные клинимоρφологические характеристики, влияющие на прогноз, являются сопоставимыми, что позволяет проводить сравнительный анализ. Различия в методах адьювантного лечения является предметом исследования настоящей работы.

### ГЛАВА 3. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ АДЬЮВАНТНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ТЕЛА МАТКИ II-III СТАДИИ (Результаты собственных исследований)

#### 3.1. Непосредственные и отдаленные результаты адьювантного лечения больных раком тела матки в группе конвенционального лучевого лечения. Анализ причин неудач лечения (многофакторный анализ).

##### 3.1.1. Переносимость адьювантного лечения в контрольной группе

При оценке токсичности лечения использовались критерии радиотерапевтической онкологической группы совместно с европейской организацией по исследованию и лечению рака (RTOG/EORTC, 1995), дополненной критериями кооперативной группы исследователей (NCIC CTCAE v3.0–4.0), согласно которой все местные и общие лучевые реакции, возникающие при проведении лучевой терапии делят на ранние и поздние. Ранние лучевые реакции развиваются в течение лучевой терапии или 3х месяцев после нее, поздние реакции развиваются после указанного срока. Лучевые реакции оцениваются по шкале от 0 до 5 баллов, где «0» соответствует отсутствию повреждений, «5» смерти пациента. По критериям ВОЗ, приемлемым считается количество поздних осложнений уровня Gr3-4 не более 5%.

Структура ранних осложнений в контрольной группе представлена в таблице 26

**Таблица 26.** Структура ранних лучевых реакций в контрольной группе.

Тип осложнения	Степень тяжести				Всего
	1	2	3	4	
Гастроинтестинальные	12 (16%)	8 (10,6%)	0	0	18 (26,6%)
Урологические	10 (13,3%)	12 (16%)	1 (1,3%)	0	23 (30,6%)
Гематологические	28 (37,3%)	16 (21,3%)	4 (5,3%)	1 (1,3%)	49 (65,3%)
Кожные	20 (26,7%)	10 (13,3%)	1 (1,3%)	0	31 (41,3%)

Наиболее часто среди гастроинтестинальных осложнений развивались энтероколит и ректит в виде тошноты, учащенного жидкого стула, болевых ощущений в эпигастральной области, общей слабости, болевых ощущений

при дефекации, обострения геморроя. Данные реакции купировались проведением антидиаррейной, антиэметической, противовоспалительной инфузионной терапией, местно в прямую кишку вводились свечи с метилурацилом, анестезолом, проводились мазевые инстилляциии.

Урологические осложнения проявлялись в виде никтурии, цистита, резей при мочеиспускании, учащенных ложных позывов к мочеиспусканию. В некоторых случаях появлялась бессимптомная бактериурия. Проведение уросептической, антибактериальной, инфузионной терапии также в большинстве случаев приводило к купированию этих реакций.

Кожные реакции проявлялись в виде эритемы, сухого и/или влажного эпителита, у одной пациентки развился сливной влажный эпителит в межъягодичной складке. Для купирования кожных реакций использовалась метилурациловая мазь, колелеги с димексидом. Развитие кожных реакций практически у половины больных в контрольной группе связано с небольшой проникающей способностью гамма-излучения, максимум ионизация которой находится на глубине не более 0,5-1см. А так как у половины больных в контрольной группе имелись гормонально-обменные нарушения, приводящие к нарушению трофики тканей, то использование гамма-терапии для дистанционного облучения у таких больных, практически гарантирует развитие кожных лучевых реакций.

Среди гематологических осложнений чаще развивалась лейкопения (табл. 27). Все гематологические реакции, развившиеся у больных в контрольной группе, удалось купировать без полного прекращения лечения.

**Таблица 27.** Характеристика гематологической токсичности в контрольной группе.

Тип гематотоксичности	Степень тяжести				Всего
	1	2	3	4	
Лейкопения	21 (28%)	14 (18,7%)	2 (2,7%)	1(1,3%)	38 (50,7%)
Анемия	7 (9,3%)	4 (5,3%)	1 (1,3%)	0	12 (16%)
Тромбопения	1 (1,3%)	1 (1,3%)	0	0	2 (2,6%)

Для коррекции лейкопении проводилась неспецифическая стимуляция гемопоэза внутримышечным введением дексаметазона в дозах 4-8мг и/или

специфическая стимуляция введением г-КСФ с последующим контролем показателей крови. Для достижения наиболее максимального отклика со стороны кроветворной системы введение гемостимулирующих препаратов проводилось в выходные дни. Для коррекции анемии проводилось введение железо-содержащих препаратов. Коррекция тромбоцитопении 1 степени не проводилась.

При изучении лучевых реакций по подгруппам контрольной группы выявлено, что гастроинтестинальные и урологические осложнения лечения развивались чаще в подгруппе с лучевой терапией, а частота гематологической токсичности увеличивалась при проведении адьювантной ПХТ по схеме CAP (табл. 28).

**Таблица 28.** Структура ранних осложнений в подгруппах контрольной группы

	СЛТ, N 54				СЛТ+CAP, N 21		
	1	2	3	4	1	2	3
ГИТ*	9 (16,7%)	5 (9,2%)	0	0	3 (14,3%)	1 (4,8%)	0
УрГ*	8 (14,8%)	9 (16,7%)	1 (1,8%)	0	2 (9,5%)	3 (14,3%)	0
ГТ*	23 (42,6%)	8 (14,8%)	0	1 (1,8%)	5 (23,8%)	8 (38,1%)	4 (19%)

\* ГИТ – гастроинтестинальная токсичность, УрГ – урологическая токсичность, ГТ – гематологическая токсичность.

Тяжелые поздние осложнения Gr3-4 в контрольной группе не наблюдались Gr3-4 (табл.29).

**Таблица 29.** Структура поздних лучевых осложнений в контрольной группе.

Тип осложнения	Степень тяжести				Всего
	1	2	3	4	
Гастроинтестинальные	2 (2,7%)	3 (4%)	0	0	5 (6,7%)
Урологические	0	2 (2,7%)	0	0	2 (2,7%)
Гематологические	6 (8%)	0	0	0	6 (8%)
Кожные	10 (13,3%)	2 (2,7%)	0	0	12 (16%)

Отдаленные гастроинтестинальные осложнения Gr 1 проявлялись в виде легких спазмов кишечника, жидкого стула до 2-3 раз в день; осложнения Gr2 были представлены спастическими болями, повышенным газообразованием, учащенным жидким стулом до 5-6 раз в день. Отдаленные урологические осложнения Gr 1 проявлялись в виде изменений в общем

анализе мочи – микрогематурией, наличием лейкоцитов, осложнения Gr 2 – периодическим обострением цистита, учащенным болезненным мочеиспусканием. Поздние гематологические реакции были представлены лейкопенией или анемией. Поздние кожные изменения проявлялись в виде атрофии, телеангиоэктазии и изменения пигментации кожных покровов.

### **3.1.2. Отдаленные результаты адъювантного лечения больных в контрольной группе.**

Оценка общей и безрецидивной выживаемости в контрольной группе, проводилась по всей группе в целом и по подгруппам с различным объемом адъювантного лечения, с учетом стадии опухолевого процесса. Изучались данные трех- и пятилетней выживаемости. Данные по всей группе в целом представлены в таблице 30.

**Таблица 30.** Общая и безрецидивная выживаемость в контрольной группе в целом и по стадиям.

Выживаемость	36 мес.	60 мес.
Безрецидивная	64%	47%
Общая	86,5%	74,5%
<i>II стадия</i>		
Безрецидивная	78%	56,4%
Общая	96,9%	86,4%
<i>III стадия</i>		
Безрецидивная	51,1%	38,9%
Общая	74,9%	60,9%

Из представленных данных видно, что у трети больных к трем годам и более чем у половины к пяти годам, наблюдалось прогрессирование заболевания, более четверти больных умирали к пяти годам наблюдения. У больных с III стадией заболевания безрецидивная и общая выживаемость оказались на 20% хуже, чем у больных со II стадией.

Сведения о безрецидивной и общей выживаемости по подгруппам с различным объемом адъювантного лечения, представлены в таблицах 31-33.

В подгруппу адъювантного лучевого лечения СЛТ N=15 вошли в основном пациенты со II стадией (80%), результаты лечения которых,

определили результаты лечения в целом по подгруппе (табл. 31). Пятилетняя выживаемость больных со II стадией составила всего 53,3%.

**Таблица 31.** Результаты лечения в подгруппе адъювантного лучевого лечения (СЛТ, N=15) контрольной группы.

Выживаемость	36 мес.	60 мес.
Безрецидивная	72,7%	62,3%
Общая	100%	53,3%
<i>II стадия</i>		
Безрецидивная	72,7%	62,3%
Общая	100%	53,3%
<i>III стадия</i>		
Безрецидивная	66%	66%
Общая	100%	100%

Добавление полихимиотерапии в режиме CAP к облучению малого таза на адъювантном этапе не привело к улучшению результатов лечения больных в контрольной группе – лишь у трети больных не выявлено прогрессирования заболевания через пять лет наблюдения, и только половина больных с III стадией пережила этот срок (табл. 32). Однако, для больных со II стадией выявлено тенденция к улучшению результатов лечения при включении ПХТ в адъювантное лечение.

**Таблица 32.** Результаты лечения в подгруппе адъювантного химиолучевого лечения (СЛТ+CAP, N=21) контрольной группы.

Выживаемость	36 мес.	60 мес.
Безрецидивная	63,1%	32%
Общая	78%	62,5%
<i>II стадия</i>		
Безрецидивная	80%	40%
Общая	100%	100%
<i>III стадия</i>		
Безрецидивная	55%	36,7%
Общая	69%	45,8%

При изучении выживаемости в подгруппе адъювантного лучевого лечения - СЛТ, N=39, соотношение больных со II и III стадиями составило 46% на 54%, что отразило более корректные результаты по влиянию сочетанной лучевой терапии области малого таза на выживаемость больных (табл. 33). Как видно, выживаемость в этой подгруппе неудовлетворительна.

**Таблица 33.** Результаты лечения в подгруппе адъювантного лучевого лечения (СЛТ, N=39) контрольной группы.

Выживаемость	36 мес.	60 мес.
Безрецидивная	62,4%	48,5%
Общая	84,7%	74,2%
<i>II стадия</i>		
Безрецидивная	81,4%	31%
Общая	94,1%	82,3%
<i>III стадия</i>		
Безрецидивная	43,9%	35,1%
Общая	74,8%	64,1%

Из данных, представленных в таблице, можно сделать вывод, о том, что большинство рецидивов рака тела матки для больных со II стадией происходит на сроках наблюдения более трех лет. Однако для больных с III стадией такой зависимости не выявлено.

Результаты, которые были получены в нашем исследовании в целом соответствуют общемировым. Пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 47% и общая выживаемость 74,5% - это очень низкие показатели, говорящие о недостаточности проводимой адъювантной терапии, особенно для больных с III стадией заболевания.

### **3.1.3. Структура прогрессирования рака тела матки у больных в контрольной группе.**

Медиана наблюдения за включенными в исследование пациентами составила 30 месяцев (16-50,5). В контрольной группе прогрессирование наблюдалось у 32 (42,7%) больных, Локальные рецидивы развились у 8 больных (10,7%), в регионарные лимфоузлы - у 10 (13,3%), у 9 (11,8%) из них в парааортальные лимфоузлы; отдаленные метастазирование выявлено у 19 (25,3%) больных, у 4 (5,3%) больных наблюдалось локо-регионарное и отдаленное прогрессирование. Структура прогрессирования в группе контроля представлена в таблице 34.

Из полученных данных можно сделать вывод о том, что для больных РТМ наиболее характерно развитие отдаленного метастазирования. Также

характерно подавляющая реализация регионального метастазирования в парааортальных лимфоузлах.

**Таблица 34.** Структура и частота прогрессирования в контрольной группе.

Прогрессирование	Контрольная группа, N 75
Влагалище и мягкие ткани таза	8 (10,7%)
Регионарные лимфоузлы	10 (13,3%)
<i>Из них в парааортальные лимфоузлы</i>	9 (11,8%)
Отдаленное метастазирование	19 (25,3%)
<i>Легкие</i>	14,7%
<i>Кости</i>	6,7%
<i>Печень</i>	2,7%
<i>Отдаленные лимфоузлы</i>	1,3%
<i>Головной мозг</i>	1,3%
<i>Брюшина</i>	1,3%
Всего	37 (49,3%)

При изучении структуры прогрессирования по подгруппам контрольной группы с различной адъювантной терапией, не выявлено преимуществ дополнительного применения на адъювантном этапе ПХТ по схеме CAP (табл. 35).

**Таблица 35.** Структура прогрессирования по подгруппам с различным объемом адъювантной терапии в контрольной группе.

Адъювантная терапия	Прогрессирование			
	Локальное	Региональное	Отдаленное	Всего
СЛТ, N54	6 (11,1%)	7 (12,9%)	13 (24,1%)	26 (48,1%)
СЛТ+CAP, N21	2(9,5%)	3 (14,2%)	6 (28,6%)	11(52,1%)

Прогрессирование у больных со II стадией в группе контроля наблюдалось у 12 человек (16%), из них у 7 (9,3%) - локо-регионарное и у 7 (9,3%) - отдаленное метастазирование. Среди больных с III стадией прогрессирование наблюдалось у 20 (26,7%) больных, из них у 11(14,7%) человек развились локо-регионарные рецидивы и у 12 (16%) больных отдаленное метастазирование. Структура прогрессирования по стадиям в контрольной группе представлена в таблице 36. Из полученных данных следует, что у больных с III стадией рака тела матки прогрессирование заболевание происходит чаще, чем у больных со II стадией, с наиболее частой реализацией отдаленных метастазов.

**Таблица 36.** Структура прогрессирования рака тела матки у больных в контрольной группе по стадиям FIGO.

Стадия FIGO	Прогрессирование в контрольной группе				
	Локальное	Региональное	Отдаленное	Смешанное	Всего
II стадия	3 (4%)	4 (5,3%)	7 (9,3%)	2 (2,7%)	12(16%)
III стадия	5(6,7%)	6 (8%)	12 (16%)	3 (4%)	20(26,7%)

Таким образом, изучив структуру прогрессирования в контрольной группе, мы можем сделать вывод о том, что для больных РТМ II-III стадии наиболее характерно отдаленное метастазирование и регионарное метастазирование в парааортальные лимфоузлы; у больных с III стадией РТМ прогрессирование происходит чаще, чем у больных со II стадией. Проведение ПХТ в режиме CAP последовательно с сочетанной лучевой терапией на малый таз не приводит к снижению частоты метастазирования.

Данные, полученные нами, также соответствуют данным в мировой литературе. Проведя анализ структуры прогрессирования, мы пришли к выводу об обоснованности проведения на адьювантном этапе лучевой терапии расширенного объема и необходимости смены схемы ПХТ на другую, в частности на таксано-платиновую схему.

#### **3.1.4. Многофакторный анализ выживаемости в контрольной группе.**

Для определения наиболее значимых факторов прогноза, влияющих на общую и безрецидивную выживаемость больных, включенных в контрольную группу, был проведен однофакторный анализ непараметрическим методом Спирмена и многофакторный анализ при помощи регрессионной модели Кокса. Оценивались такие факторы неблагоприятного прогноза, как стадия РТМ, вовлечение стромы шейки матки, серозной оболочки, глубокая инвазия миометрия, наличие лимфоваскулярной инвазии, неблагоприятный гистотип, сочетание нескольких факторов неблагоприятного прогноза, поражение лимфоузлов, выполнение лимфаденэктомии, проведение лучевой терапии, адьювантной ПХТ (табл. 37).

При однофакторном анализе наибольшее влияние на безрецидивную выживаемость имели стадия заболевания ( $p=0,002$ ). Близкое к статистически значимому имело поражение лимфоузлов ( $p=0,06$ ) и вовлечение серозы ( $p=0,08$ ). При многофакторном анализе значимое влияние на безрецидивную выживаемость оказывают несколько факторов риска - стадия заболевания ( $p=0,005$ ), вовлечение придатков ( $p=0,02$ ), неблагоприятный гистотип ( $p=0,04$ ), сочетание трех и более ФНП ( $p=0,01$ ), выполнение ЛАЭ ( $p=0,009$ ).

При изучении влияния факторов риска на безрецидивную выживаемость по подгруппам контрольной группы сохраняется та же тенденция – при однофакторном анализе выявляется влияние стадии РТМ ( $p=0,002$ ), при многофакторном анализе влияние множества факторов – стадии ( $p=0,009$ ), вовлечения шейки матки ( $p=0,05$ ), придатков ( $p=0,016$ ), серозы ( $p=0,02$ ), неблагоприятного гистотипа ( $p=0,04$ ), сочетания 3х и более ФНП ( $p=0,02$ ), ЛАЭ ( $p=0,01$ ). Все эти факторы, кроме стадии ( $p=0,002$ ) и сочетания трех и более ФНП ( $p=0,02$ ) теряют свое значение при проведении адъювантного лучевого лечения. При проведении адъювантного химиолучевого лечения влияние факторов риска не выявляется.

Данный одно- и многофакторный анализ показывает, что на безрецидивную выживаемость больных РТМ влияет большое количество ФНП. Наиболее неблагоприятно их сочетание, часто встречаемое у больных с III стадией РТМ. Проведение лучевой терапии нивелирует неблагоприятное влияние на безрецидивную выживаемость большинства факторов риска, химиолучевое лечение способно снизить его до минимума. Это говорит о том, что успех лечения больных РТМ с высоким риском прогрессирования зависит от объема проводимого адъювантного лечения и заключается в его комплексности.

На общую выживаемость в группе контроля также влияют стадия заболевания ( $p=0,026$ ) и поражение лимфоузлов ( $p=0,04$ ). При проведении многофакторного анализа сохраняется влияние стадии заболевания ( $p=0,009$ ).

При проведении однофакторного анализа по подгруппам выявлено влияние стадии ( $p=0,01$ ) и выполнение ЛАЭ ( $p=0,06$ ) в подгруппе адьювантного лучевого лечения и стадии ( $p=0,031$ ) в подгруппе химиолучевого лечения. При проведении многофакторного анализа с учетом проводимого адьювантного лечения, влияние всех этих факторов нивелируется.

**Таблица 37.** Одно- и многофакторный анализ в контрольной группе.

Фактор прогноза	Безрецидивная выживаемость		Общая выживаемость	
	О*	М**	О*	М**
Стадия	<b>0,002</b>	0,005	<b>0,026</b>	0,009
Инвазия в строму ШМ	0,13		0,23	
Вовлечение придатков	0,82	0,02	0,99	
Вовлечение серозы	<b>0,08</b>		0,43	
Наличие ЛВИ	0,86		0,34	
Инвазия > 50% миометрия	0,92		0,7	
Неблагоприятный гистотип	0,31	0,04	0,34	
Сочетание ФНП	0,93	0,01	0,57	
Поражение лимфоузлов	<b>0,06</b>		<b>0,04</b>	
Выполнение ЛАЭ	0,89	0,009	0,77	

О\* – однофакторный анализ, М\* - многофакторный анализ.

Таким образом, наиболее значимыми факторами риска, влияющими на прогноз заболевания, являются стадия заболевания и выполнение ЛАЭ. Сохранение влияния на общую выживаемость стадии заболевания при проведении многофакторного анализа в подгруппе адьювантного лучевого лечения, говорит о недостаточности проводимой сочетанной лучевой терапии на таз, и о необходимости дополнительных методов лечения на адьювантном этапе. Это подтверждается результатами многофакторного анализа в подгруппе химиолучевого лечения, в котором не выявлено ни одного значимого фактора, влияющего на прогноз у больных РТМ II-III стадии.

Однако, учитывая, что при изучении структуры прогрессирования в подгруппе химиолучевого лечения с ПХТ в режиме CAP, не выявлено

преимуществ по сравнению с подгруппой адъювантного лучевого лечения, следует думать о применении другой схемы ПХТ, способной улучшить результаты как безрецидивной, так и общей выживаемости.

В итоге, проанализировав данные о безрецидивной и общей выживаемости, структуре прогрессирования у больных в контрольной группе, проведя одно- и многофакторный анализ, мы пришли к выводу о том, что неудачи лечения больных РТМ II-III стадии связаны с недостаточностью проводимого адъювантного лечения. Определяющими факторами неблагоприятного прогноза являются стадия заболевания, сочетание нескольких ФНП и отсутствие выполненной ЛАЭ. Для улучшения результатов лечения данной группы больных необходимо изменение подходов к адъювантному лечению. Необходимо проведение более агрессивного лечения с расширением объема облучения на парааортальную область, с учетом наиболее частого метастазирования в парааортальные лимфоузлы, и смены схемы ПХТ, с учетом низкой эффективности схемы, включающей цисплатин, доксорубицин и циклофосфамид.

### **3.2. Планирование и реализация адъювантного конформного последовательного химиолучевого лечения больных раком тела матки II-III стадии**

#### **3.2.1. Планирование и реализация внутриволостного облучения в рамках адъювантной конформной сочетанной лучевой терапии больных раком тела матки II-III стадии.**

Начало внутриволостной лучевой терапии планируется через 4-6 недель после хирургического лечения, при условии заживления влагалищного рубца. Высокомощностная автоматизированная внутриволостная гамма-терапия проводится с применением источников  $\text{Ir}^{192}$  или  $\text{Co}^{60}$ . Первоначально подбирается диаметр и длина влагалищного эндостата индивидуально для каждой больной, так, чтобы слизистая влагалища плотно прилегала к стенке эндостата по всей его длине. Плотное прилегание к эндостату обеспечивает ее равномерное облучение.

Далее проводится предлучевая подготовка – топометрия, предпочтение должно отдаваться магнитно-резонансной. По сравнению с компьютерно-томографической при проведении МР-топометрии удастся получить более четкое представление о толщине влагалищной стенки, послеоперационной анатомии влагалищного рубца и анатомо-топографическом расположении органов риска. Топометрия проводится с подобранным МР-совместимым эндостатом, введенным в полость влагалища.

На следующем этапе реализации внутриволостного облучения врачом на планирующей системе проводится оконтуривание рубца и стенки влагалища, как клинической мишени облучения (СТV), и органов риска – мочевого пузыря и прямой кишки. Важно внимательно и точно оконтурить заданные структуры, так как от этого зависит интегральная доза в данных структурах. Далее врачом задаются разовая и суммарная дозы, выбирается режим фракционирования. В нашем исследовании, как было указано во 2 главе, в исследуемой группе применялся ежедневный режим фракционирования, с одновременным неравномерным облучением влагалищного рубца и влагалищной трубки, с РОД 5Гр и 3Гр до СОД 30Гр и 18Гр соответственно, всего 6 сеансов. D100 предписывалась на основании слизистой, что соответствовало 0,5см от стенки эндостата.

Далее медицинским физиком проводилось планирование внутриволостной лучевой терапии с индивидуальной оптимизацией параметров облучения непосредственным ручным корректированием времени стояния источника или геометрии изодозных линий. Критериями для принятия плана являлось покрытие 100% дозой мишени облучения при минимальных объемах органов риска, вовлеченных в область высокой дозы. Данные параметры оценивались по гистограммам доза-объем (рис. 6). Также, изучалась форма изодозного распределения, которая после формирования двух областей с разными разовыми дозами, должна была принимать грушевидную форму (форму «булавы») с плавным сужением от рубца и верхней трети к средней и нижней трети влагалища (рис. 8б.1-б.3).

Сеансы внутрисполостной лучевой терапии следует начинать с асептической обработки влагалища и установки индивидуально подобранного эндостата с проверкой его положения на С-дуге. После сеанса с целью профилактики лучевых реакций в полость влагалища вводится тампон с диоксидином на 3-4 часа, на ночь больными самостоятельно вагинально и ректально вводятся свечи с метилурацилом.

### **3.2.2. Планирование и реализация дистанционной лучевой терапии расширенного объема в рамках адьювантной конформной сочетанной лучевой терапии больных раком тела матки II-III стадии.**

Дистанционная лучевая терапия начинается сразу после окончания внутрисполостной и проводится в два этапа, как описано в главе 2. Оптимальным для больных раком тела матки, учитывая частую сопутствующую гормонально-обменную патологию (ожирение, сахарный диабет) является облучение на высокоэнергетических линейных ускорителях электронов с мультилепестковым коллиматором, в идеале с возможностью контроля за правильностью укладки при помощи мега- или киловольтной визуализации. На этапе предлучевой подготовки проводится КТ-топометрия от уровня Th8-9 до уровня верхней трети бедра с шагом 5мм.

Далее врачом в специальной программе (Eclipse, Focal) на полученных срезах КТ оконтуриваются структуры, представляющие интерес. Для мишени применяются клинический и планируемый объемы облучения. Клинический объем облучения (CTV), включает вагинальный рубец, влагалищную стенку до входа во влагалище и региональные лимфоузлы. Тазовые лимфоузлы (общие, внутренние, наружные подвздошные, крестцовые, obturatorные) оконтуриваются до уровня L4-5 согласно рекомендациям RTOG [150], парааортальные лимфоузлы оконтуриваются дополнительно до уровня Th12-L1 (рис. 10). Далее формируется планируемый объем облучения (PTV), включающий CTV с отступом 0,5-1см во всех направлениях. Этот отступ включает в себя изменения в расположении CTV за счет разницы в физиологической наполненности прямой кишки и мочевого пузыря, а также

учитывает погрешности в ежедневной укладке больных. Доза, которая подводится к мишени, предписывается именно на PTV. Также окантовываются органы риска (мочевой пузырь, прямая кишка, головки бедренных костей, почки, тонкий кишечник).

Этапы облучения, фракционирование, разовые и суммарные дозы, примененные в нашей работе, описаны в главе 2.

На следующем этапе реализации дистанционной лучевой терапии медицинским физиком проводится планирование облучения также в специальной программе. В настоящее время применение плоскостного 2D планирования должно максимально исключаться из клинической практики. Этот метод планирования по одному срединному КТ-срезу не обеспечивает полного покрытия мишени и не дает представления о дозе в органах риска. Только объемное 3D, IMRT (intensity modulated radiation therapy) или VMAT (volumetric modulated arc therapy) планирование позволяют обеспечить покрытие 92-95% мишени 96-98% предписанной дозы. Такое покрытие говорит о равномерности облучения без больших перепадов между минимальной и максимальной дозами, исключая участки недо- или переоблучения, что в дальнейшем минимизирует риски как рецидива заболевания, так и развития осложнений лечения.

Для мишени минимально возможным считается следующее покрытие - 90% дозы на 90% мишени, наиболее оптимальным считается покрытие 95% мишени 95% - 100% дозой.

При принятии и утверждении плана врачом следует ориентироваться на требования протоколов QUANTEC (Количественный Анализ Эффектов в Нормальных Тканях в Клинической практике) по пороговым нагрузкам на органы риска: максимальная доза на мочевой пузырь не должна превышать 65Гр; 50% объема прямой кишки должно получать менее 50Гр, 35% объема менее 60Гр, 25% менее 65Гр, 20% менее 70Гр; 5% объема головок бедренных костей должно получать не более 50Гр; 55% объема почек менее 12Гр; 45Гр должно получать менее 195см<sup>3</sup> объема тонкого кишечника.

После принятия плана в работу в обязательном порядке, согласно требованиям гарантии качества лучевой терапии, проводится его верификация на специальных дозиметрических матрицах, особенно если используются сложные техники планирования IMRT или VMAT. Целью верификации является проверка соответствия составленного плана в программе планирования параметрам, выдаваемым ускорителем электронов. Нередко этот этап позволяет выявить ошибки и вернуть план на дополнительную проверку, после которой требуется повторная верификация.

В процессе проведения дистанционной лучевой терапии на первых трех сеансах и далее раз в неделю, при наличии технической возможности, проводится визуализация и коррекция укладки больной в соответствии с первичным ее положением на КТ-топометрии. Также проводится профилактика и коррекция возникающих осложнений лечения, как описано в разделе 3.1.1 данной главы.

Таким образом, современная конформная сочетанная лучевая терапия представляет собой довольно сложный процесс, требующий слаженной, внимательной и квалифицированной работы большого количества медицинского и инженерного персонала лечебного учреждения, начиная от составления плана лечения до укладки больной на лечебном столе. Однако, возможность максимально индивидуализировать лечение каждой конкретной больной, с соблюдением всех критериев безопасности лечения, даже с учетом увеличения объемов облучения, позволяет достичь совершенно иных результатов по сравнению с конвенциональными методиками. При этом токсичность лечения остается на приемлемом уровне. Улучшение результатов лечения больных раком тела матки II-III стадии без значительного роста осложнений лечения удалось добиться и в нашей работе.

### 3.3. Непосредственные результаты последовательного адьювантного химиолучевого конформного лечения больных раком тела матки II-III стадии в группе адьювантного конформного химиолучевого лечения.

#### 3.3.1. Переносимость адьювантного лечения в основной группе

Клинические проявления осложнений лечения в основной группе не отличались от таковых в контрольной группе и также купировались консервативной симптоматической терапией. Характеристика ранних осложнений в основной группе представлена в таблице 38.

**Таблица 38.** Структура ранних лучевых реакций в основной группе.

Тип осложнения	Степень тяжести				Всего
	1	2	3	4	
Гастроинтестинальные	15 (21,1%)	10 (14,1%)	1 (1,4%)	0	26 (36,6%)
Урологические	16 (22,5%)	6 (8,4%)	0	0	22 (30,9%)
Гематологические	20 (28,2%)	28 (39,4%)	6 (8,4%)	0	54 (76%)
Кожные	10 (7,1%)	2 (2,7%)	0	0	12 (9,8%)

Благодаря тому, что лечение в основной группе проводилось в основном на ускорительной технике с большой глубиной проникновения, количество кожных реакций развивалось значительно реже, причем реакций Gr3 не наблюдалось вовсе.

Гематологическая токсичность в основной группе проявлялась чаще в виде лейкопении (табл. 39). Развитие у одной пациентки тромбопении 3 степени вкупе с лейкопенией 3 степени и анемии легкой степени привело к прекращению лечения, так как проводимая гемостимулирующая терапия не давала должного эффекта. Данной пациентке удалось провести полностью внутриволостную лучевую терапию и подвести 20Гр дистанционно.

**Таблица 39.** Гематологическая токсичность в основной группе.

Тип гематотоксичности	Степень тяжести			Всего
	1	2	3	
Лейкопения	21 (29,6%)	26 (36,6%)	3 (4,2%)	50 (70,4%)
Анемия	1 (1,4%)	3 (4,2%)	0	4 (5,6%)
Тромбопения	1 (1,4%)	0	1 (1,4%)	2 (2,8%)

При анализе развития осложнений лечения по подгруппам основной группы, в подгруппах с расширением полей облучения выявлено более частое развитие ранних гастроинтестинальных реакций, что вполне объяснимо увеличением объема облучения. Все проявления гастроинтестинальной токсичности не требовали сложной многокомпонентной терапии, купировались антиэметической и/или антацидной терапией и не приводили к прерыванию лечения.

В целом наибольшее количество осложнений развивалось в подгруппе химиолучевого лечения с расширением полей облучения (СЛТ+ПА+ТР), однако лишь у 13,9% развивались гематологические осложнения Gr3, требующие перерыва в лечении (табл. 40).

**Таблица 40.** Ранние осложнения в подгруппах основной группы

	СЛТ+ПА+ТР, N36			СЛТ+ПА, N 15			СЛТ+ТР, N 20		
	1ст	2ст	3ст	1ст	2ст	3ст	1ст	2ст	3ст
ГИТ*	11 (30,5%)	5 (15,9%)	0	1 (6,7%)	4 (26,7%)	1 (6,7%)	3 (15%)	1 (5%)	0
УрГ*	9 (25%)	5 (13,9%)	0	3 (20%)	0	0	4 (20%)	1 (5%)	0
ГТ*	8 (22,2%)	20 (55,5%)	5 (13,9%)	7 (46,7%)	4 (26,7%)	0	5 (25%)	4 (20%)	1 (5%)

\*ГИТ – гастроинтестинальная токсичность, УрГ – урологическая токсичность, ГТ – гематологическая токсичность.

Тяжелых поздних осложнений лечения Gr 3-4, развившихся спустя 3 месяца и более после окончания лечения, в основной группе не наблюдалось (табл. 41). Во многом это связано с возможностью проведения конформного облучения, с контролем дозы, подводимой к органам риска.

**Таблица 41.** Структура и частота поздних лучевых осложнений в основной группе.

Тип осложнения	Степень тяжести				Всего
	1	2	3	4	
Гастроинтестинальные	3 (4,2%)	1 (1,4%)	0	0	4 (5,6%)
Урологические	1 (1,4%)	2 (2,8%)	0	0	3 (4,2%)
Гематологические	2 (2,8%)	1 (1,4%)	0	0	3 (4,2%)
Кожные	2 (2,8%)	1 (1,4%)	0	0	4 (4,2%)

### 3.3.2. Отдаленные результаты адъювантного лечения больных в основной группе.

Оценка трех- и пятилетней общей и безрецидивной выживаемости в основной группе также проводилась по группе в целом и подгруппам с различным объемом адъювантного лечения, с учетом стадии опухолевого процесса. Данные по всей группе в целом представлены в таблице 42.

**Таблица 42.** Общая и безрецидивная выживаемость в основной группе в целом и по стадиям.

Выживаемость	Трехлетняя	Пятилетняя
Безрецидивная	81,6%	76,1%
Общая	92,6%	85,5%
<i>II стадия</i>		
Безрецидивная	85,8%	85,8%
Общая	94,4%	94,4%
<i>III стадия</i>		
Безрецидивная	78,3%	69,6%
Общая	91,6%	80,1%

В целом, полученные результаты свидетельствуют о том, что удалось добиться довольно удовлетворительных результатов лечения, особенно у больных с III стадией РТМ (БВ – 69,6%, ОВ – 80,1%), для больных со II стадией также получена довольно высокая выживаемость (БВ – 85,8%, ОВ – 94,4%). Цифры пятилетней безрецидивной (76,1%) и общей (85,5%) выживаемости, полученные среди больных в основной группе, по сравнению с выживаемостью в контрольной группе (47% и 74,5% соответственно), говорят о необходимости изменений подходов к адъювантной терапии больных РТМ с неблагоприятным прогнозом. Более подробный сравнительный анализ выживаемости по группам и подгруппам представлен в главе 4.

При изучении результатов в подгруппах основной группы с оптимизацией адъювантной терапии, получены довольно высокие цифры выживаемости, представленные в таблицах 43-45.

В подгруппу основной группы с расширенным объемом облучения (СЛТ+ПА, N=15), как и в подгруппу контрольной группы, также вошли в основном пациентки со II стадией (80%), определившие результаты лечения

по подгруппе в целом - пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 93,3%, общая выживаемость - 100%. Выживаемость пациенток с III стадией в данной подгруппе составила 100%, однако, говорить о том, что это корректные данные - не верно, так как в эту подгруппу вошло всего 3 пациентки больных с III стадией (табл. 43).

**Таблица 43.** Результаты лечения в подгруппе адъювантного лучевого лечения расширенного объема (СЛТ+ПА, N=15) основной группы.

Выживаемость	36 мес.	60 мес.
Безрецидивная	93,3%	93,3%
Общая	100%	100%
<i>II стадия</i>		
Безрецидивная	93,3%	93,3%
Общая	100%	100%
<i>III стадия</i>		
Безрецидивная	100%	100%
Общая	100%	100%

Таким образом, расширение полей облучения приводит к высоким показателям выживаемости больных со II стадией РТМ.

При изучении показателей выживаемости в подгруппе адъювантного химиолучевого лечения основной группы с сочетанной лучевой терапией на область таза и ПХТ в таксано-платиновом режиме также получены высокие показатели пятилетней безрецидивной (83%) и общей выживаемости (80%). Для больных со II стадией результаты выживаемости оказались схожи с результатами по подгруппе - 81,8% и 88,9% соответственно. Однако, лишь 50% больных с III стадией пережили 5ти летний срок наблюдения в данной подгруппе (табл. 44).

**Таблица 44.** Результаты лечения в подгруппе адъювантного химиолучевого лечения (СЛТ+ТР, N=20) основной группы.

Выживаемость	36 мес.	60 мес.
Безрецидивная	83%	83%
Общая	93%	80%
<i>II стадия</i>		
Безрецидивная	81,8%	81,8%
Общая	88,9%	88,9%
<i>III стадия</i>		
Безрецидивная	85,7%	85,7%
Общая	100%	50%

Полученные данные говорят о недостаточности такой схемы адьювантного лечения для больных с III стадией РТМ.

Это подтверждают результаты, полученные в подгруппе основной группы адьювантного химиолучевого лечения с проведением лучевой терапии расширенного объема на парааортальную область и ПХТ в таксано-платиновом режиме (СЛТ+ПА+ТР, N=36), в которую вошло большинство больных с III стадией заболевания (28 больных – 39,4%). Пятилетняя безрецидивная выживаемость, для этих больных составила 62%, общая выживаемость 88,4%. В целом по подгруппе и для больных со II стадией РТМ выживаемость составила 63,8% и 90% соответственно (табл. 45).

**Таблица 45.** Результаты лечения в подгруппе адьювантного химиолучевого лечения с расширенным объемом облучения (СЛТ+ПА+ТР, N=36) основной группы.

Выживаемость	36 мес.	60 мес.
Безрецидивная	76,5%	63,8%
Общая	90%	90%
<i>II стадия</i>		
Безрецидивная	85,7%	63,7%
Общая	100%	90%
<i>III стадия</i>		
Безрецидивная	74,4%	62%
Общая	88,4%	88,4%

Стоит отметить, что для больных со II стадией безрецидивная выживаемость оказалась ниже, чем в других подгруппах, хотя адьювантная терапия в данной подгруппе более агрессивна. Следовательно, можно сделать вывод, что адьювантная химиолучевая терапия с расширением полей облучения и ПХТ в таксано-платиновом режиме показана не всем больным со II стадией, а для больных с III стадией является наилучшим вариантом адьювантного лечения.

### **3.3.3. Структура прогрессирования рака тела матки у больных в основной группе.**

При наблюдении пациентов в основной группе прогрессирование заболевания выявлено у 13 больных (18,3%). Локальные рецидивы развились в 4 случаях (5,6%), метастазирование в регионарные лимфоузлы у 6 (8,4%)

больных, у двоих из них (2,8%) - в парааортальные лимфоузлы, отдаленные метастазы развились в 7 (9,8%) случаях, у 4 (5,6%) больных наблюдалось развитие как локорегионарных, так и отдаленных метастазов. Случаи прогрессирования у 11 из 13 больных отмечались в сроки наблюдения до одного года. Более подробная структура прогрессирования представлена в таблице 46.

В основной группе мы также наблюдаем отдаленное метастазирование, как самый частый вариант прогрессирования РТМ. Метастазирование в парааортальные лимфоузлы не носит столь выраженного характера, развиваясь лишь в трети случаев регионального прогрессирования.

**Таблица 46.** Структура и частота прогрессирования у больных раком тела матки в основной группе.

Прогрессирование	Основная группа, N 71
Влагалище и мягкие ткани таза	4 (5,6%)
Регионарные лимфоузлы	6 (8,5%)
<i>Из них в парааортальные лимфоузлы</i>	2 (2,8%)
Отдаленное метастазирование	7(9,8%)
<i>Легкие</i>	2,8%
<i>Кости</i>	4,2%
<i>Печень</i>	1,4%
<i>Отдаленные лимфоузлы</i>	2,8%
<i>Головной мозг</i>	0
<i>Брюшина</i>	1,4%
Всего	17 (23,9%)

При изучении структуры по подгруппам, наибольшее количество рецидивов выявлено в подгруппе химиолучевого лечения с расширенным объемом облучения (табл. 47).

**Таблица 47.** Структура прогрессирования по подгруппам с различным объемом адьювантной терапии в основной группе.

Адьювантная терапия	Прогрессирование			
	Локальное	Региональное	Отдаленное	Всего
СЛТ+ПА, N15	0	1 (6,7%)	0	1 (6,7%)
СЛТ+ТР, N20	1(5%)	0	2 (10%)	3(15%)
СЛТ+ПА+ТР, N36	3 (8,3%)	5 (13,9%)	5 (13,9%)	13 (36,1%)

Это можно объяснить тем, что 44% больных, включенных в данную подгруппу, имели поражение лимфоузлов по данным гистологического исследования и, уже, возможно, имели недиагностированные другие метастатические очаги. Также в пользу этого свидетельствует ранее развитие, до одного года, прогрессирования заболевания.

Среди больных со II стадией заболевания в основной группе прогрессирование зафиксировано у 4 (5,6%) больных, из них у 2(2,8%) развилось локо-регионарное и у 2 (2,8%) отдаленное метастазирование. Из наблюдавшихся больных с III стадией заболевания в основной группе прогрессирование отмечено у 9 человек (12,7%): локо-регионарные рецидивы развились у 7 (9,8%) человек, отдаленное метастазирование реализовалось у 5 (7%). Структура прогрессирования по стадиям в основной группе представлена в таблице 48.

**Таблица 48.** Структура прогрессирования рака тела матки у больных в основной группе по стадиям FIGO.

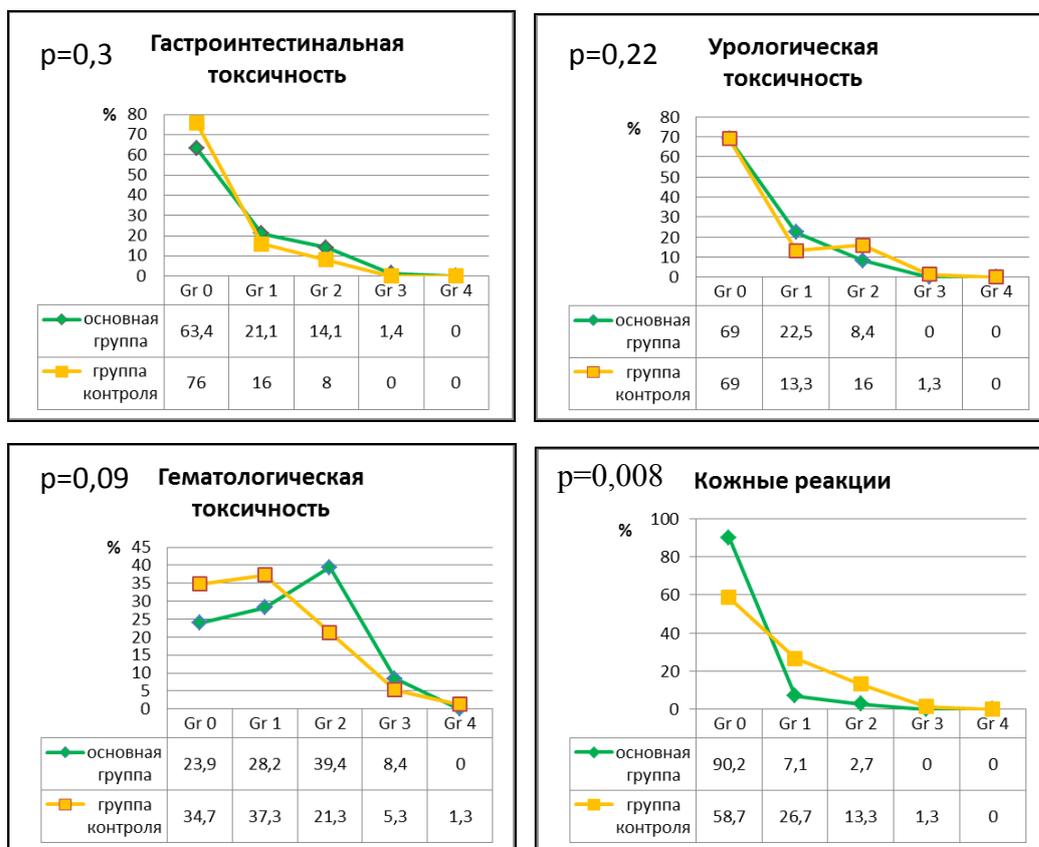
Стадия FIGO	Прогрессирование в основной группе				
	Локальное	Региональное	Отдаленное	Смешанное	Всего
II стадия	0	2 (2,8%)	2 (2,8%)	0	4 (5,6%)
III стадия	4 (5,6%)	4 (5,6%)	5 (7%)	3 (4,2%)	9 (12,7%)

Структура прогрессирования по стадиям в основной группе, как и в контрольной группе, также свидетельствует о более частом прогрессировании РТМ у больных с III стадией заболевания, чем у больных со II стадией. Что в свою очередь, подтверждает необходимость активной агрессивной адьювантной терапии больных РТМ III стадии.

## ГЛАВА 4. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ АДЬЮВАНТНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ТЕЛА МАТКИ II- III СТАДИИ В ГРУППАХ АДЬЮВАНТНОГО КОНВЕНЦИАЛЬНОГО ЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ И АДЬЮВАНТНОГО КОНФОРМНОГО ХИМИЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ.

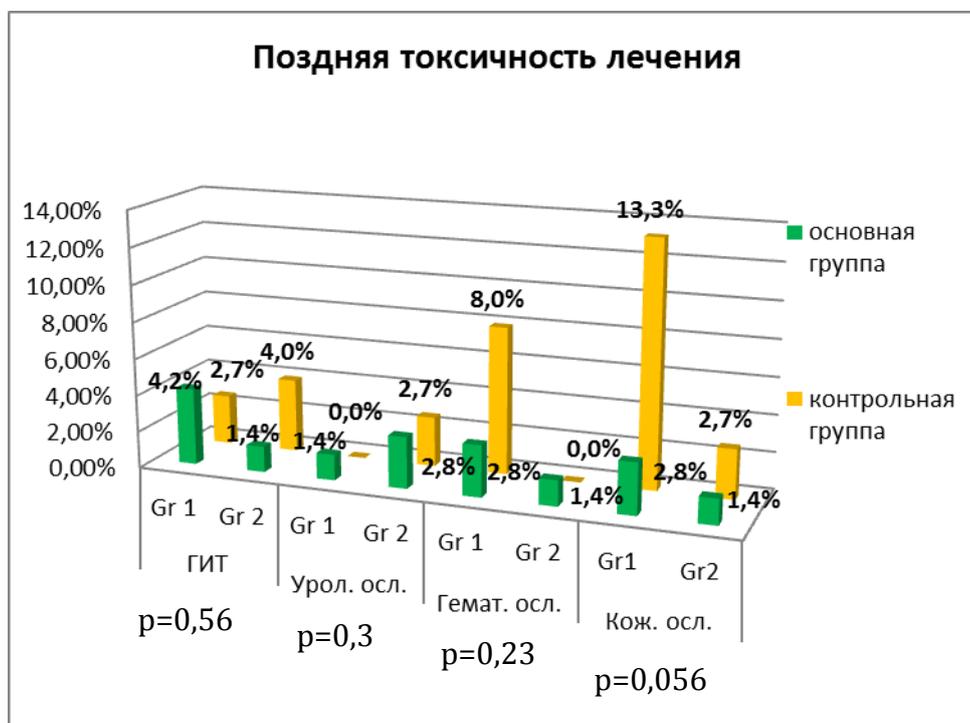
### 4.1. Сравнительная оценка переносимости адьювантного лечения больных раком тела матки II-III стадии в группах адьювантного конвенционального лучевого лечения и адьювантного конформного химиолучевого лечения

При сравнении числа и степени выраженности ранних лучевых реакций в основной и контрольной группах существенных различий по развитию гастроинтестинальной, урологической и гематологической токсичности не выявлено. Отмечается статистически значимое уменьшение количества кожных реакций в основной группе (рис. 16).



**Рисунок 16.** Ранняя гастроинтестинальная, урологическая, гематологическая и кожная токсичность лечения больных раком тела матки в основной и контрольной группах.

При сравнении количества и степени тяжести поздних лучевых осложнений различий между группами также выявлено не было (рис. 17). Однако, кожные реакции в основной группе развивались в 10 раз реже, чем в контрольной, различие имело близкое к статистически достоверному значение ( $p=0,056$ ).



**Рисунок 17.** Поздняя токсичность лечения больных раком тела матки в основной и контрольной группах.

Таким образом, расширение объема облучения с проведением полихимиотерапии в таксано-платиновом режиме не приводит к значимому увеличению ранней и поздней гастроинтестинальной, урологической и гематологической токсичности лечения по сравнению со стандартной методикой лечения. Помимо этого, применение современных конформных методик облучения позволяет существенно снизить количество кожных лучевых реакций, что важно для больных РТМ, зачастую имеющих комплекс гормонально-обменных нарушений, снижающих трофику тканей.

Помимо этого, не увеличивает токсичности лечения у больных РТМ II-III стадии применение на этапе внутрисполостного облучения одноканального цилиндрического эндостата с одновременным неравномерным облучением влагалищной трубки и вагинального рубца. Кроме сокращения времени

лечения и снижения экономических затрат, применение методики неравномерного облучения с применением одноканального эндостата позволяет высвободить трехканальные эндостаты для больных, нуждающихся во внутриматочном облучении, особенно в условиях их ограниченного количества.

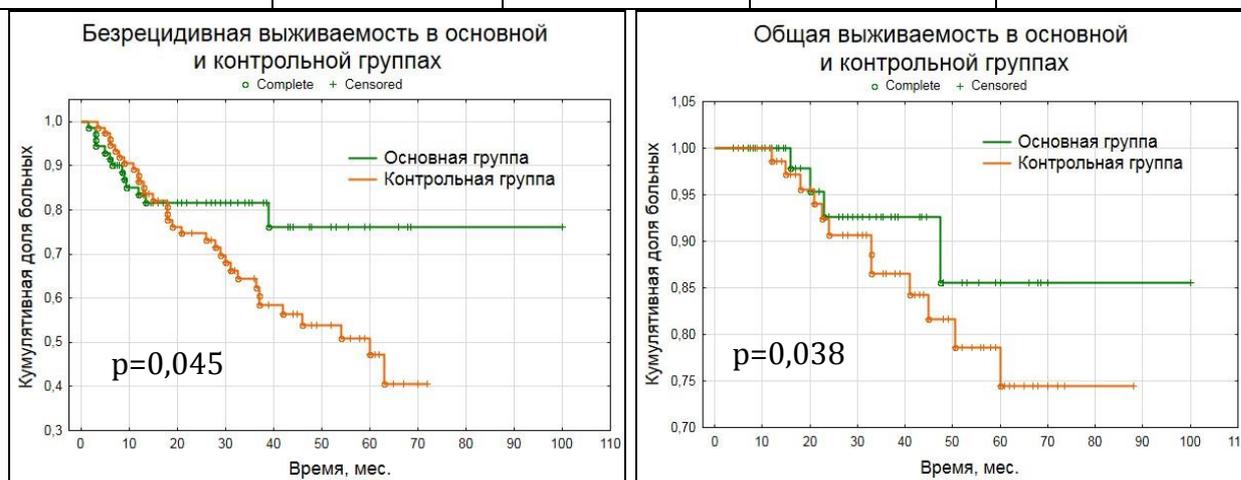
#### 4.2. Сравнительная оценка отдаленных результатов лечения больных раком тела матки II-III стадии в группах адъювантного конвенционального лучевого лечения и адъювантного конформного химиолучевого лечения

##### 4.2.1 Сравнительный анализ выживаемости больных раком тела матки в основной и контрольной группах.

При сравнительном анализе эффективности лечения в целом по группам отмечалась достоверная тенденция к увеличению безрецидивной выживаемости на 17,6% и общей выживаемости на 29,1% в основной группе (табл. 49, рис. 18).

**Таблица 49.** Безрецидивная и общая выживаемость больных раком тела матки в основной и контрольной группах

5ти-летняя выживаемость	Срок наблюдения	Основная группа	Контрольная группа	p-value
Безрецидивная выживаемость	36 мес.	81,6%	64%	p=0,045
	60 мес.	76,1%	47%	
Общая выживаемость	36 мес.	92,6%	86,5%	p=0,038
	60 мес.	85,5%	74,5%	

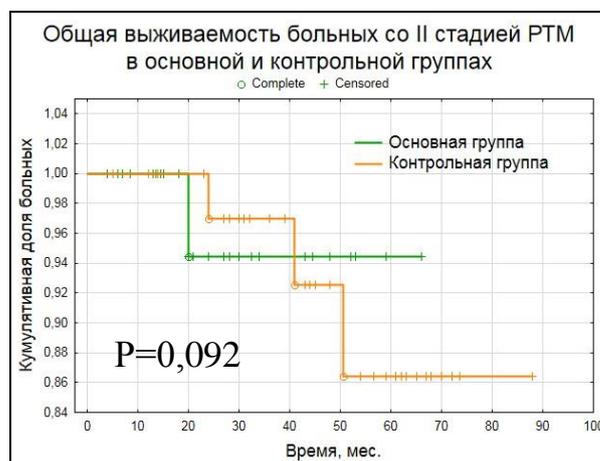
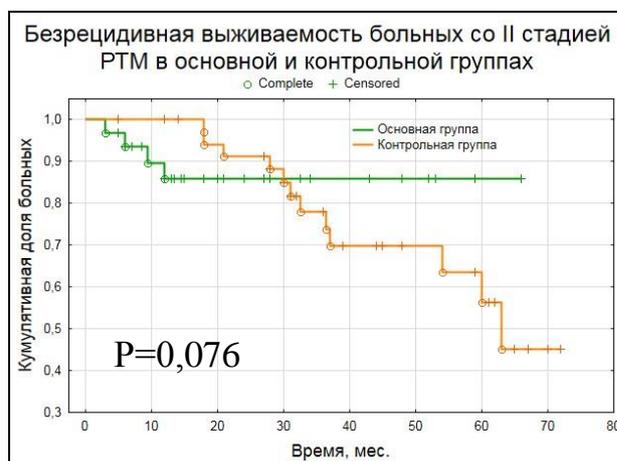


**Рисунок 18.** Безрецидивная и общая выживаемость больных раком тела матки в основной и контрольной группах.

Проведение модифицированных методик адъювантной терапии приводит к улучшению безрецидивной выживаемости у пациенток со II стадией заболевания, однако не влияет на общую выживаемость (табл. 50, рис. 19).

**Таблица 50.** Безрецидивная и общая выживаемость больных раком тела матки II стадии в основной и контрольной группах

II стадия	Срок наблюдения	Основная группа	Контрольная группа	p-value
Безрецидивная выживаемость	36 мес.	85,8%	78%	p=0,076
	60 мес.	85,8%	56,4%	
Общая выживаемость	36 мес.	94,4%	96,9%	p=0,092
	60 мес.	94,4%	86,4%	

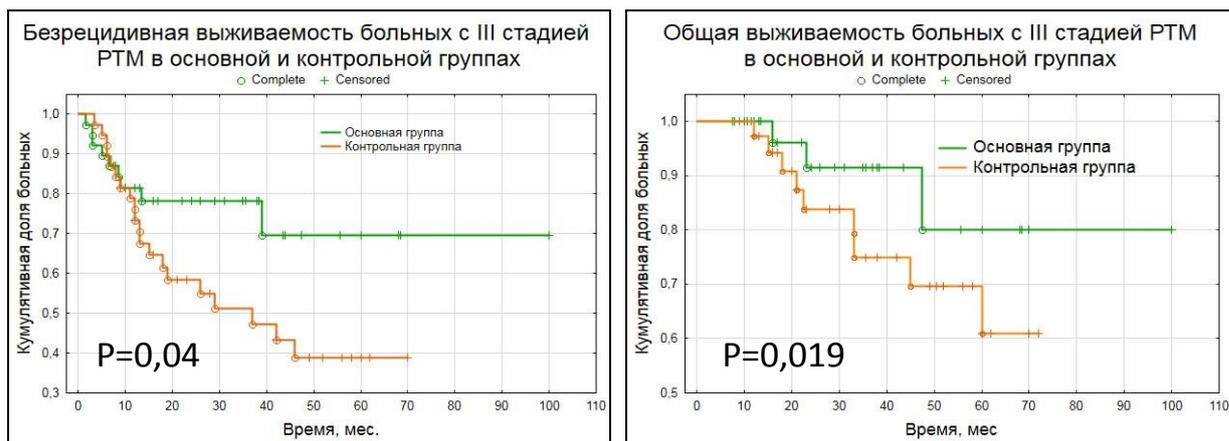


**Рисунок 19.** Безрецидивная и общая выживаемость больных раком тела матки II стадии в основной и контрольной группах.

Для пациентов с III стадией получено статистически достоверное улучшение безрецидивной на 30,7% (p=0,04) и общей пятилетней выживаемости на 19,2% (p=0,019) в основной группе по сравнению с контрольной (табл. 51, рис. 20).

**Таблица 51.** Безрецидивная и общая выживаемость больных раком тела матки III стадии в основной и контрольной группах.

III стадия	Срок наблюдения	Основная группа	Контрольная группа	p-value
Безрецидивная выживаемость	36 мес.	78,3%	51,1%	p=0,04
	60 мес.	69,6%	38,9%	
Общая выживаемость	36 мес.	91,6%	74,9%	p=0,019
	60 мес.	80,1%	60,9%	



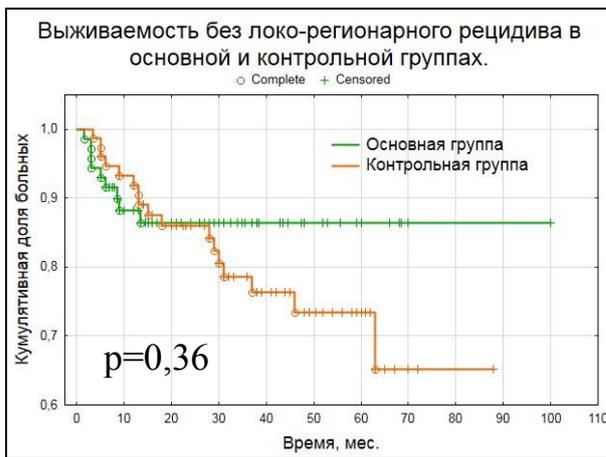
**Рисунок 20.** Безрецидивная и общая выживаемость больных раком тела матки III стадии в основной и контрольной группах.

Интересно отметить, что наиболее часто прогрессирование заболевания, как в основной, так и в контрольной группе, развивалось на сроках наблюдения до одного года. Далее для больных в основной группе наступал период стабилизации течения заболевания, а у больных в контрольной группе прогрессирование возникало и на более поздних сроках наблюдения. В связи с этим, именно в первый год наблюдения после окончания лечения, требуется наиболее тщательное регулярное обследование больных РТМ и обязательное их дальнейшее наблюдение в течение всей жизни.

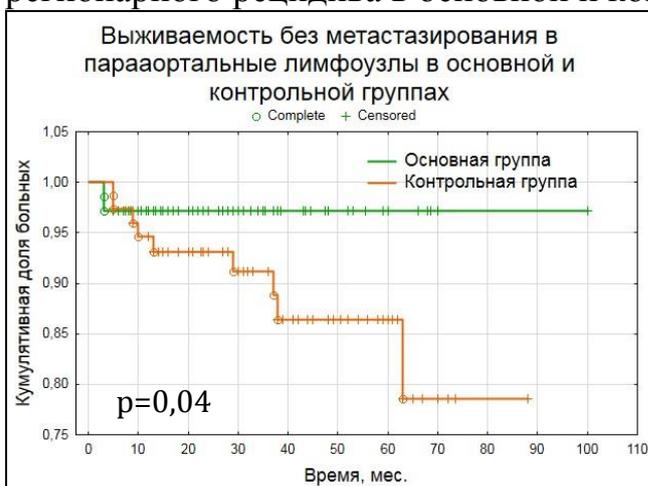
В таблице 52 представлены данные о доле больных без локального, регионального, отдаленного метастазирования через пять лет после начала лечения, графики выживаемости на рисунках 21-23.

**Таблица 52.** Пятилетняя выживаемость больных раком тела матки без прогрессирования заболевания.

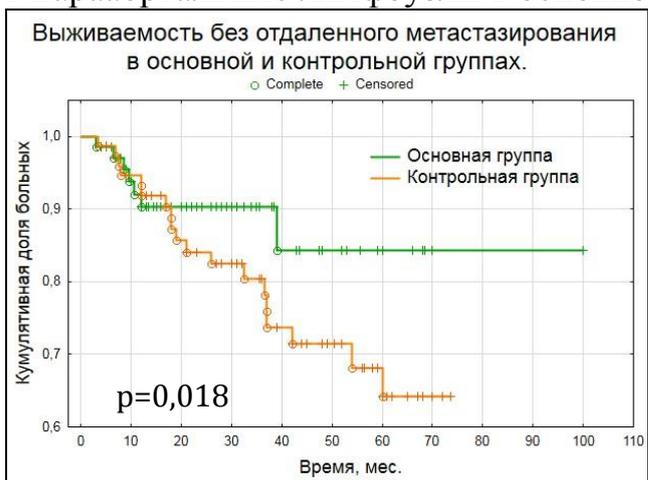
Пятилетняя выживаемость	Основная группа	Контрольная группа	p-value
Без локального рецидива	93,6%	86,9%	0,51
Без регионарного рецидива	91,3%	83,2%	0,66
Без метастазирования в парааортальные лимфоузлы	97,2%	86,4%	<b>0,04</b>
Без локо-регионарного рецидива	86,4%	73,4%	0,36
Без отдаленного метастазирования	84,3%	64,1%	<b>0,018</b>



**Рисунок 21.** Выживаемость больных раком тела матки без локо-регионарного рецидива в основной и контрольной группах.



**Рисунок 22.** Выживаемость больных раком тела матки без метастазирования в парааортальные лимфоузлы в основной и контрольной группах.



**Рисунок 23.** Выживаемость больных раком тела матки без отдаленного метастазирования в основной и контрольной группах.

Важно отметить, что выживаемость без метастазирования в парааортальных лимфоузлах ( $p=0,04$ ) и без отдаленного метастазирования ( $p=0,018$ ) достоверно выше в основной группе, что еще раз говорит о

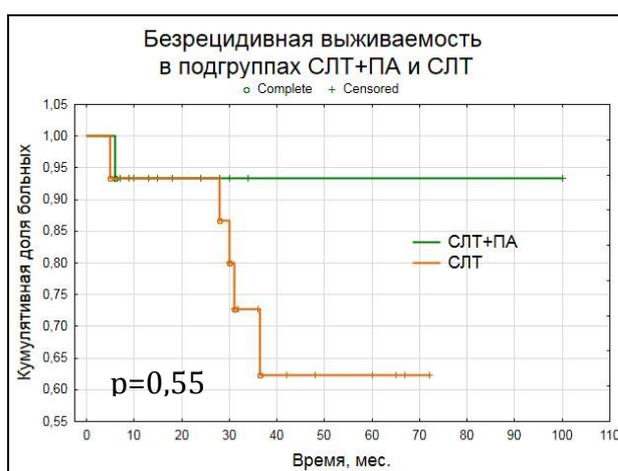
необходимости проведения дополнительных лечебных опций на адьювантном этапе лечения больных РТМ высокого риска.

При изучении выживаемости в подгруппах лучевого лечения основной и контрольной групп отмечается тенденция к увеличению безрецидивной выживаемости с 72,7% до 93,3% при расширении объема облучения на парааортальную область, наиболее выраженную для больных со II стадией заболевания. Учитывая, что в структуре рецидивов для пациентов стандартного объема облучения преобладают локо-регионарные, то расширение полей облучения выглядит вполне оправданным. (табл. 53,54, рис. 24).

**Таблица 53.** Сравнительный анализ выживаемости больных раком тела матки в подгруппах лучевого лечения основной и контрольной групп.

	Срок наблюдения	СЛТ+ПА, N15 Осн. группа	СЛТ, N15 Контр. группа	p-value
Безрецидивная выживаемость	36 мес.	93,3%	72,7%	p=0,55
	60 мес.	93,3%	62,3%	
Общая выживаемость	36 мес.	100%	100%	p=0,85
	60 мес.	100%	53,3%	

В связи с отсутствием различий в общей выживаемости в подгруппах лучевого лечения, построение сравнительных графиков общей выживаемости не будет показательным.



**Рисунок 24.** Безрецидивная выживаемость больных раком тела матки в подгруппах лучевого лечения основной и контрольной групп.

**Таблица 54.** Безрецидивная и общая выживаемость больных раком тела матки II стадии в подгруппах лучевого лечения основной и контрольной групп.

II стадия	Срок наблюдения	СЛТ+ПА, N15 Осн. группа	СЛТ, N15 Контр. группа	p-value
Безрецидивная выживаемость	36 мес.	93,3%	72,7%	p=0,57
	60 мес.	93,3%	62,3%	
Общая выживаемость	36 мес.	100%	100%	-
	60 мес.	100%	50%	

Данные для больных с III стадией носят ознакомительный характер из-за слишком малого числа таких больных в подгруппах (по 3 человека), в связи с чем, данные приведены без дополнительных комментариев (табл. 55).

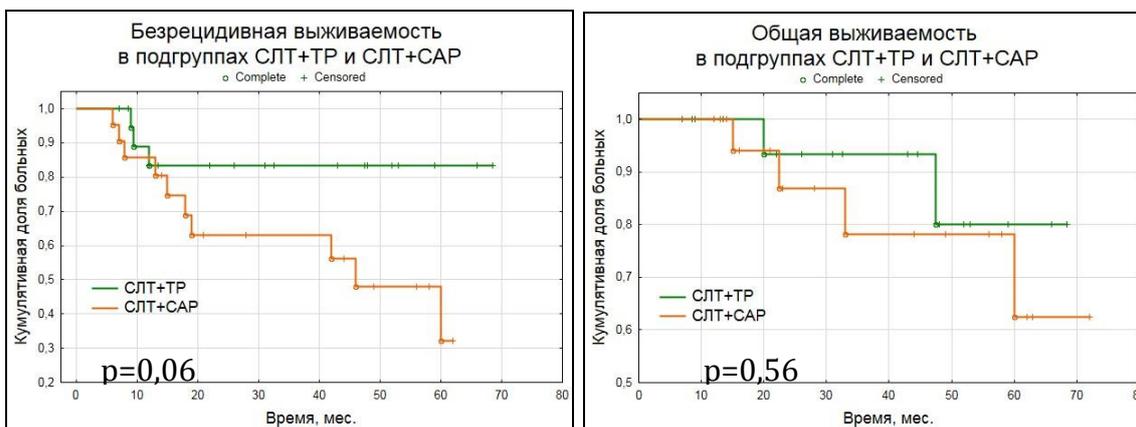
**Таблица 55.** Безрецидивная и общая выживаемость больных раком тела матки III стадии в подгруппах лучевого лечения основной и контрольной групп.

III стадия	Срок наблюдения	СЛТ+ПА, N15 Осн. группа	СЛТ, N15 Контр. группа	p-value
Безрецидивная выживаемость	36 мес.	100%	66%	-
	60 мес.	100%	66%	
Общая выживаемость	36 мес.	100%	100%	-
	60 мес.	100%	100%	

При сравнительном анализе выживаемости по подгруппам химиолучевого лечения выявлено улучшение как безрецидивной, так и общей выживаемости в подгруппе с применением таксано-платинового режима ПХТ (табл. 56, рис. 25).

**Таблица 56.** Сравнительный анализ выживаемости больных раком тела матки в подгруппах химиолучевого лечения основной и контрольной групп.

	Срок наблюдения	СЛТ+ТР, N20 Осн. группа	СЛТ+САР, N21 Контр. группа	p-value
Безрецидивная выживаемость	36 мес.	83%	63,1%	p=0,06
	60 мес.	83%	32%	
Общая выживаемость	36 мес.	93%	78%	p=0,56
	60 мес.	80%	62,5%	



**Рисунок 25.** Безрецидивная и общая выживаемость больных раком тела матки в подгруппах химиолучевого лечения основной и контрольной групп.

При дополнении стандартного объема облучения на адьювантном этапе химиотерапией в таксано-платиновом режиме по сравнению с трехкомпонентной химиотерапией в режиме САР, выявлена близкая к статистически достоверной тенденция к увеличению пятилетней безрецидивной (с 36,7% до 85,7%,  $p=0,06$ ) и общей выживаемости (с 45,8% до 50%) среди пациентов с III стадией при проведении таксано-платинового режима. У пациентов со II стадией смена химиотерапии на отдаленных результатах лечения не отразилась (табл. 57,58).

**Таблица 57.** Безрецидивная и общая выживаемость больных раком тела матки II стадии в подгруппах химиолучевого лечения основной и контрольной групп.

II стадия	Срок наблюдения	СЛТ+ТР	СЛТ+САР	Достоверность различий
Безрецидивная выживаемость	36 мес.	81,8%	80%	$p=0,89$
	60 мес.	81,8%	40%	
Общая выживаемость	36 мес.	88,9%	100%	$p=0,92$
	60 мес.	88,9%	100%	

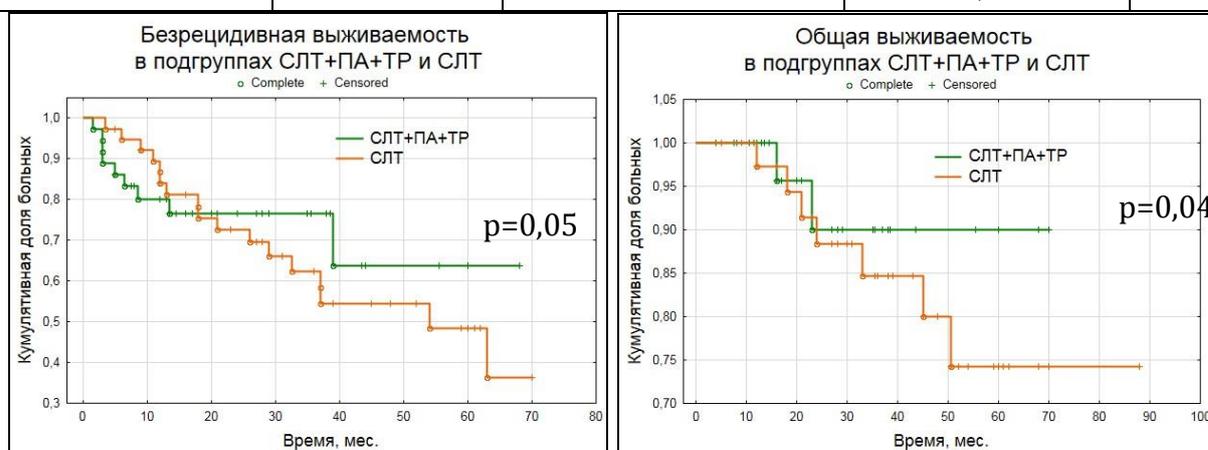
**Таблица 58.** Безрецидивная и общая выживаемость больных раком тела матки III стадии в подгруппах химиолучевого лечения основной и контрольной групп.

III стадия	Срок наблюдения	СЛТ+ТР	СЛТ+САР	Достоверность различий
Безрецидивная выживаемость	36 мес.	85,7%	55%	$p=0,12$
	60 мес.	85,7%	36,7%	
Общая выживаемость	36 мес.	100%	69%	$p=0,66$
	60 мес.	50%	45,8%	

В подгруппах химиолучевого и лучевого лечения основной и контрольной групп также получено улучшение показателей безрецидивной и общей выживаемости в подгруппе химиолучевого лечения (табл. 59, рис. 26).

**Таблица 59.** Сравнительный анализ выживаемости в подгруппах химиолучевого и лучевого лечения больных раком тела матки в основной и контрольной группах.

	Срок наблюдения	СЛТ+ПА+ТР, N36 Осн. группа	СЛТ, N39 Контр. группа	p-value
Безрецидивная выживаемость	36 мес.	76,5%	62,4%	p=0,05
	60 мес.	63,8%	48,5%	
Общая выживаемость	36 мес.	90%	84,7%	p=0,04
	60 мес.	90%	74,2%	



**Рисунок 26.** Безрецидивная и общая выживаемость в подгруппах химиолучевого и лучевого лечения больных раком тела матки в основной и контрольной группах.

Результаты лечения больных РТМ II стадии в этих подгруппах вызывают некоторое удивление, так как совершенно нет различий в трехлетних результатах лечения для больных со второй стадией, несмотря на довольно агрессивную адъювантную терапию (табл. 60).

**Таблица 60.** Безрецидивная и общая выживаемость больных РТМ II стадии в подгруппах химиолучевого лечения и лучевого лечения больных раком тела матки в основной и контрольной группах.

II стадия	Срок наблюдения	СЛТ+ПА+ТР, N36 Осн. группа	СЛТ, N39 Контр. группа	p-value
Безрецидивная выживаемость	36 мес.	85,7%	81,4%	p=0,07
	60 мес.	63,7%	31%	
Общая выживаемость	36 мес.	100%	94,1%	p=0,86
	60 мес.	90%	82,3%	

Стоит отметить, что в изучаемой подгруппе лишь 19,4% имели вторую стадию по сравнению с 46,1% в подгруппе контрольной группы.

Для больных с III стадией заболевания, а в эту изучаемую подгруппу их вошло большинство (что сделало ее изначально более неблагоприятной по прогнозу), отмечено статистически достоверное улучшение безрецидивной выживаемости на 26,9%, а общей выживаемости на 24,3% при проведении на адъювантном этапе химиолучевого лечения с расширенными полями облучения и ПХТ в таксано-платиновом режиме (табл. 61).

**Таблица 61.** Безрецидивная и общая выживаемость больных РТМ III стадии в подгруппах химиолучевого и лучевого лечения больных раком тела матки в основной и контрольной группах.

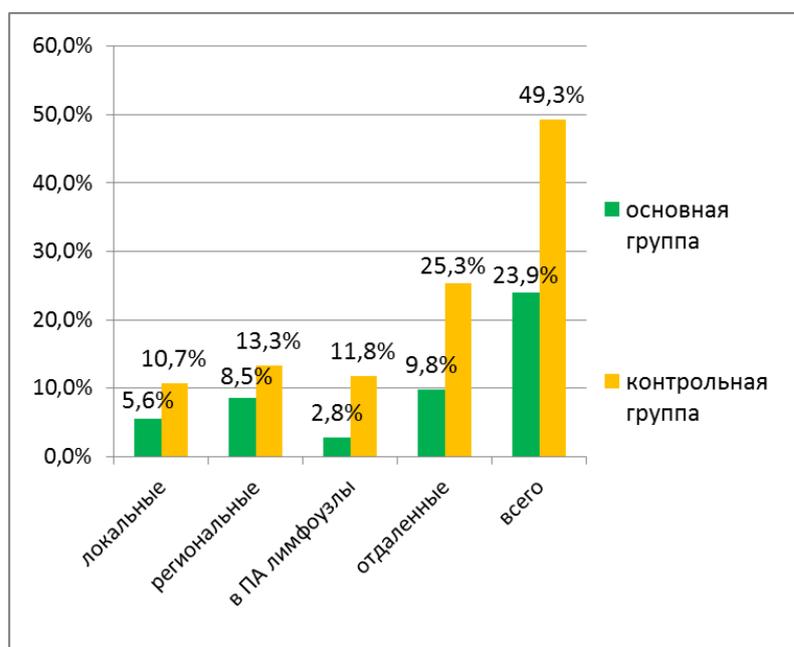
III стадия	Срок наблюдения	СЛТ+ПА+ТР, N36 Осн. группа	СЛТ, N39 Контр. группа	p-value
Безрецидивная выживаемость	36 мес.	74,4%	43,9%	p=0,02
	60 мес.	62%	35,1%	
Общая выживаемость	36 мес.	88,4%	74,8%	p=0,08
	60 мес.	88,4%	64,1%	

Таким образом, изучив полученные данные, мы пришли к выводу, что проведение на адъювантном этапе химиолучевой терапии с расширением объема облучения на парааортальную область и ПХТ в таксано-платиновом режиме значительно улучшает безрецидивную ( $p=0,02$ ) и общую выживаемость ( $p=0,08$ ) у больных РТМ с III стадией заболевания. Для больных со II стадией все не так однозначно. Расширение объема облучения улучшает безрецидивную выживаемость на 30% ( $p=0,57$ ), смена ПХТ на таксано-платиновую на 41,8% ( $p=0,89$ ), их совместное проведение на 32,6% ( $p=0,07$ ). Однако не то, не другое не влияет на общую выживаемость, что говорит о необходимости более внимательного отбора больных РТМ II стадии на проведение оптимизированного адъювантного лечения.

#### **4.2.2 Сравнительный анализ структуры прогрессирования больных раком тела матки в основной и контрольной группах.**

В целом, следует отметить, что прогрессирование РТМ в основной группе развивалось в два раза реже, чем в контрольной - 23,9% против 49,3%

( $p=0,001$ ). Локальные рецидивы также развивались в два раза реже - 5,6% против 10,7%, региональные в 1,5 раза – 8,5% против 11,8%, отдаленные метастазы в два с половиной раза реже - 9,8% против 25,3% (рис. 27).



**Рисунок 27.** Сравнительный анализ структуры прогрессирования больных раком тела матки в основной и контрольной группах.

При анализе структуры прогрессирования в подгруппах лучевого лечения основной и контрольной групп выявлено снижение количества локальных (с 20% до 0%), региональных (с 13,3% до 6,7%) и отдаленных метастазов (с 6,7% до 0%) в подгруппе с расширенным объемом облучения. Следует сказать, несмотря на малое количество больных в этих подгруппах, разница в результатах приблизилась к статистически достоверной (табл. 62).

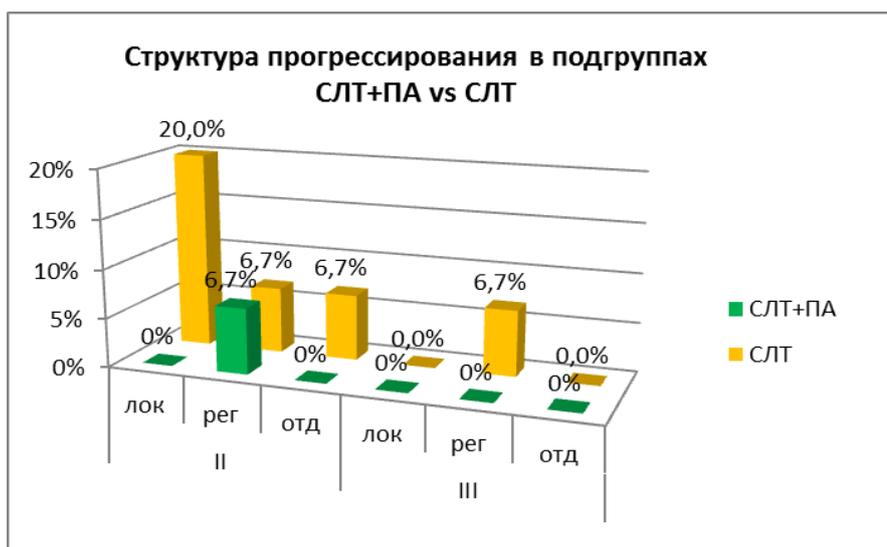
**Таблица 62.** Сравнительная характеристика структуры прогрессирования в подгруппах лучевого лечения больных раком тела матки основной и контрольной группах.

Прогрессирование	Основная группа	Контрольная группа	p-value
	СЛТ+ПА, N 15	СЛТ, N 15	
Локальное	0 (0%)	3 (20%)	0,07
Регионарное	1(6,7%)	2 (13,3%)	0,54
Отдаленное	0 (0%)	1 (6,7%)	0,3
Всего	1 (6,7%)	6 (31,1%)	<b>0,04</b>

В подгруппе с расширенным объемом у одной пациентки со II стадией выявлено метастазирование в паховых лимфоузлах, у больных с III стадией не выявлено случаев прогрессирования. В подгруппе облучения малого таза

прогрессирование развивалось чаще у больных со II стадией – в 5 случаях из 6 (24,4%). У больной с IIIc1 стадией развились метастазы в парааортальных лимфоузлах.

При анализе причин прогрессирования, было выявлено, что у больной с прогрессированием заболевания в группе с расширенным объемом облучения имелось сочетание 4 ФНП (карциносаркома, инвазия в строму шейки матки, глубокая инвазия в миометрия и ЛВИ+). Также, в контрольной группе, в 2 из 4 случаев прогрессирования РТМ у больных со II стадией, имелось сочетание 2х и более ФНП. Эти результаты, подтверждают данные, полученными при проведении однофакторного анализа, описанного в главе 3. Структура прогрессирования по стадиям в подгруппах лучевого лечения представлена на рисунке 28.



**Рисунок 28.** Структура прогрессирования по стадиям в подгруппах лучевого лечения больных раком тела матки в основной и контрольной группах.

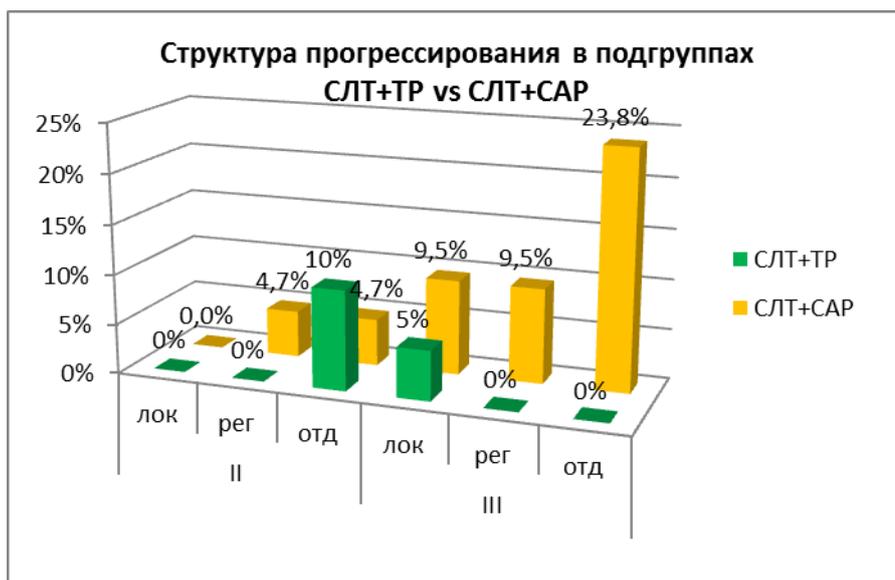
Анализ структуры прогрессирования в подгруппах химиолучевого лечения основной и контрольной групп выявил снижение общего количества рецидивов в 3,5 раза - с 52,4% до 15% при проведении химиотерапии в таксано-платиновом режиме. Разница оказалась статистически достоверной -  $p=0,02$ . Локальные рецидивы в этой подгруппе развивались в 2 раза реже - 5% против 9,5%, отдаленное метастазирование реже более чем в 2,5 раза - 10% против 28%. Развитие регионарных метастазов в подгруппе с таксано-платиновой ПХТ отмечено не было. В тоже время, в подгруппе

химиолучевого лечения с CAP режимом выявлено 3 (14,3%) случая поражения парааортальных лимфоузлов (табл. 63).

**Таблица 63.** Сравнительная характеристика структуры прогрессирования в подгруппах химиолучевого лечения больных раком тела матки в основной группы и контрольной группах.

Прогрессирование	Основная группа	Контрольная группа	p-value
	СЛТ+ТР, N 20	СЛТ +CAP, N 21	
Локальное	1 (5%)	2 (9,5%)	P=0,57
Регионарное	0 (0%)	3 (14,3%)	P=0,08
Отдаленное	2 (10%)	6 (28%)	P=0,13
Всего	3 (15%)	11 (52,4%)	<b>P=0,02</b>

Оба случая (10%) отдаленного метастазирования в основной группе отмечены среди больных со II стадией, локальный рецидив развился у 1(5%) больной с IIIc1 стадией. В контрольной группе со II стадией рецидивы развились у 2 (9,5%) больных, с III стадией у 9 (41,9%) больных. Структура прогрессирования по стадиям представлена на рисунке 29.



**Рисунок 29.** Структура прогрессирования по стадиям в подгруппах химиолучевого лечения больных раком тела матки основной и контрольной группах.

Из полученных данных можно сделать вывод о том, что у больных с III стадией РТМ наблюдается тенденция к снижению количества региональных рецидивов (с 9,5% до 0%) и отдаленных метастазов (с 23,8% до 0%) при смене ПХТ с режима CAP на таксано-платиновый режим. Однако для

больных со II стадией смена ПХТ практически не повлияла на результат лечения.

При изучении структуры прогрессирования в подгруппах химиолучевого и лучевого лечения не выявлено различий в частоте локального и регионарного прогрессирования между группами - 8,3% против 7,7% и 13,8% против 12,8% соответственно. Однако, в подгруппе с модифицированной методикой адъювантной терапии отмечено снижение более чем в два раза частоты отдаленного метастазирования - с 30,7% до 13,8% (табл. 64).

**Таблица 64.** Сравнительная характеристика структуры прогрессирования в подгруппах химиолучевого и лучевого лечения больных раком тела матки в основной и контрольной группах.

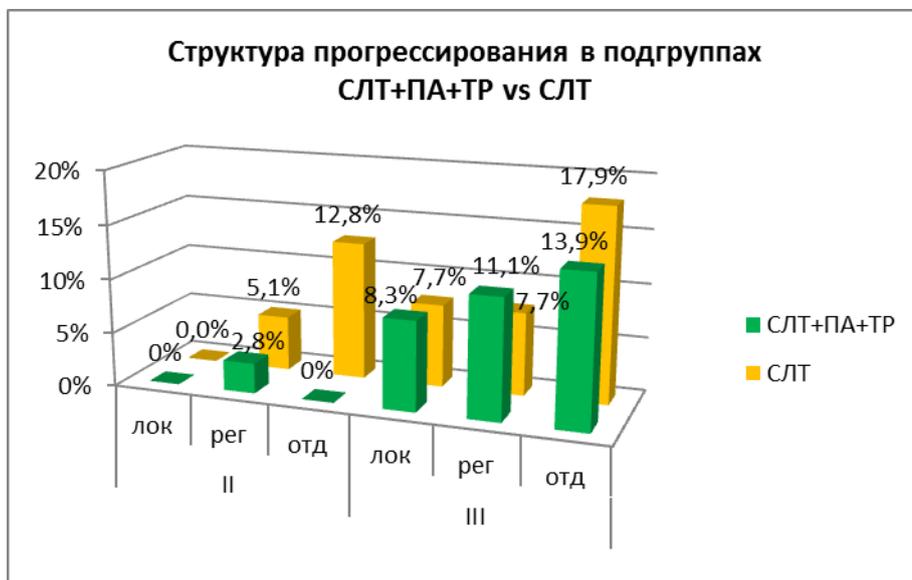
Прогрессирование	Основная группа	Контрольная группа	p-value
	СЛТ+ПА+ТР, N36	СЛТ, N 39	
Локальное	3 (8,3%)	3 (7,7%)	0,9
Регионарное	5 (13,9%)	5 (12,8%)	0,89
Отдаленное	5 (13,9%)	12 (30,7%)	<b>0,03</b>
Всего	13 (36,1%)	20 (51,2%)	<b>0,04</b>

Среди 13 больных с прогрессированием заболевания в подгруппе с модифицированной методикой лечения 12 человек имели III стадию (33,3%). Среди пациенток подгруппы контроля также заболевание чаще прогрессировало у больных с III стадией – 13 человек (33,3%), со II стадией прогрессирование отмечено у 7 больных (17,9%). Структура прогрессирования по стадиям представлена на рисунке 30.

В подгруппе химиолучевого лечения наилучшие результаты достигнуты у больных со II стадией – снижение отдаленного метастазирования на 12,8%, регионарного на 2,3%. У больных с III стадией проведение химиолучевого лечения снижает частоту отдаленного метастазирования на 4% и не влияет на частоту локо-регионарного прогрессирования.

При изучении причин прогрессирования у больных со II стадией контрольной группы подгруппы лучевого лечения выявлено, что у 5ти из 6ти

больных с прогрессированием не была выполнена ЛАЭ, и у этих больных развилось в 4х из 5ти случаев отдаленное метастазирование, что говорит о необходимости и обоснованности дополнительного проведения ПХТ в случае если ЛАЭ не выполнялась.



**Рисунок 30.** Структура прогрессирования по стадиям в подгруппах химиолучевого и лучевого лечения больных раком тела матки основной и контрольной групп.

Таким образом, оптимизация адьювантного лечения больных РТМ II-III стадии с высоким риском прогрессирования с проведением сочетанной лучевой терапии с расширением объема облучения на парааортальную область на дистанционном этапе и применением на внутрисполостном этапе методики неравномерного одновременного облучения вагинального рубца и влагалищной трубки с использованием одноканального цилиндрического эндостата, и последовательным проведением ПХТ в таксано-платиновом режиме, является безопасным, эффективным и экономически выгодным методом лечения данной категории больных. Однако, столь агрессивная адьювантная терапия показана не всем больным РТМ II-III стадии; она зависит в первую очередь от стадии заболевания, объема хирургического лечения, а также от наличия сочетания нескольких ФНП.

### 4.3. Формирование алгоритма выбора варианта адъювантного лечения больных раком тела матки II-III стадии FIGO.

На основании анализа причин неудач лечения больных РТМ II-III стадии высокого риска прогрессирования, одно- и многофакторного анализа, на основании данных о структуре прогрессирования, о безрецидивной и общей выживаемости в исследованных группах и подгруппах, нами предложен следующий алгоритм выбора варианта оптимизированной методики адъювантного лечения больных раком тела матки II-III стадии FIGO в зависимости от стадии заболевания, наличия сочетания ФНП и объема хирургического лечения (Блок-схема 2).

**Блок-схема 2.** Алгоритм выбора варианта оптимизированной методики адъювантного лечения больных раком тела матки II-III стадии FIGO.



Согласно, предложенному алгоритму, всем больным с III стадией РТМ, вне зависимости от объема хирургического лечения, на адъювантном этапе должна проводиться сочетанная лучевая терапия с расширением объема облучения на парааортальную область и ПХТ в таксано-платиновом режиме. Объем адъювантной лучевой терапии больных II стадией РТМ зависит от наличия сочетания ФНП. Если имеется не более 2 ФНП, то в этом случае можно ограничиться проведением сочетанной лучевой терапии на малый таз. В случае если у больных II стадией РТМ более 2 ФНП, при условии

выполнения ЛАЭ необходимо дополнительно к сочетанному облучению малого таза проводить облучение парааортальной области. При невыполнении ЛАЭ у больных II стадией РТМ с сочетанием более 2 ФНП адъювантное лечение проводится в том же объеме, как и для больных с III стадией РТМ.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.**

Объем адъювантной терапии больных раком тела матки II-III стадии, относящихся к высокому риску прогрессирования, является широко обсуждаемым вопросом в мировом сообществе онкологов. Пятилетняя выживаемость этой группы больных прогрессивно снижается с утяжелением стадии, падая с 95% до 30-35%. Во многом это связано с отсутствием четких рекомендаций по адъювантной терапии этих больных.

Рекомендации отечественных и зарубежных онкологических сообществ представляют собой панель с широким выбором различных подходов к адъювантному лечению больных РТМ, подразумевающую различные объемы лучевой терапии, без или в сочетании с полихимиотерапией. В настоящее время запущено несколько крупных рандомизированных сравнительных исследований по поиску наиболее оптимальных подходов адъювантной терапии больных РТМ II-III стадии.

Хирургическое лечение в объеме экстирпации матки с придатками является обязательным и выполняется на первом этапе лечения больных РТМ. За исключением больных РТМ с I стадией с низким риском прогрессирования, у всех остальных больных РТМ тазовая и парааортальная лимфаденэктомия должна выполняться облигатно в максимально возможном объеме, как с лечебной, так и с диагностической целью, для формирования более полного и точного представления о группе риска прогрессирования каждой конкретной больной.

Для больных РТМ высокого риска прогрессирования, к которым относятся больные со II-III стадией, на основании результатов ретроспективных исследований и исследований II фазы, завершенных на сегодняшний день, сформировалось понимание о необходимости проведения на адъювантном этапе химиолучевого лечения.

В связи с чем, была изучена эффективность различных схем полихимиотерапии в лечении больных РТМ. Наибольшая эффективность была получена при применении таксано-платиновых режимов по сравнению

со стандартным режимом, включающим циклофосфамид, доксорубин и цисплатин (САР режим). Наилучшие результаты лечения были достигнуты при применении таксано-платиновых режимов в последовательном химиолучевом лечении на адъювантном этапе.

Объем адъювантного лучевого лечения больных РТМ II-III стадии также четко не определен. Показано, что улучшению результатов лечения способствует расширение стандартных тазовых полей облучения на парааортальную область. Однако, в имеющихся на сегодняшний день исследованиях, расширение объемов облучения проводилось лишь при наличии у больных уже пораженных парааортальных лимфоузлов.

В целом, в исследованиях, изучивших применение на адъювантном этапе у больных РТМ высокого риска последовательного химиолучевого лечения с расширением полей облучения на парааортальную область, получены самые высокие показатели общей и безрецидивной выживаемости.

Таким образом, обобщая мировой опыт, мы поставили перед собой цель повысить эффективность лечения больных раком тела матки II-III стадии FIGO за счет оптимизации адъювантного химиолучевого лечения. В соответствии с целью нашей работы, были сформулированы следующие задачи: 1) провести анализ результатов адъювантного лечения больных РТМ II-III стадии в группе адъювантного конвенционального лучевого лечения; 2) разработать программу адъювантного химиолучевого лечения больных РТМ II-III стадии, с последовательным проведением адъювантной ПХТ в таксано-платиновом режиме и конформной сочетанной лучевой терапии расширенного объема; 3) оценить непосредственные результаты разработанных программ адъювантного химиолучевого лечения больных РТМ II-III стадии; 4) оценить отдаленные результаты применения адъювантного химиолучевого лечения у больных РТМ II-III стадии в группе адъювантного конформного химиолучевого лечения; 5) провести сравнительный анализ результатов адъювантного лечения больных раком

тела матки II–III стадии в группе адъювантного конформного химиолучевого лечения и группе конвенционального лучевого лечения.

Для решения данных задач были сформированы две группы – контрольная (ретроспективная) и основная (проспективная), что обозначило ретро-проспективный характер исследования. Всего было включено 146 больных с раком тела матки II-III стадии - 75 из них вошло в контрольную группу и 71 в основную группу. Контрольная группа (адъювантного конвенционального лучевого лечения) формировалась методом подбора пар на клиническом материале, накопленном в ФГБУ РНЦРР и в ГБУЗ «Орский онкологический диспансер» за период с 2000г по октябрь 2014г. Основная группа (адъювантного конформного химиолучевого лечения) формировалась из больных, пролеченных на базе ФГБУ РНЦРР с 2006г по август 2015г.

На первом этапе всем больным проводилась экстирпация матки с придатками с или без тазовой лимфаденэктомией. В связи с появлением новой редакции классификации FIGO-TNM, все больные были рестадированы согласно редакции 2009 года.

В контрольной группе медиана возраста составила  $60,1 \pm 8,4$  лет. Со II стадией наблюдалось 37 больных (49,3%), IIIa – 21 (28%), IIIb – 1 (1,3%), IIIc1 – 16 (21,3%). В основной группе медиана возраста составила  $57,9 \pm 9,4$  лет. Со II стадией наблюдались 32 человека (45%), с III стадией 39 больных (55%), из них IIIa – 16 (22,5%), IIIb – 1 (1,4%), IIIc1 – 16 (22,5%), IIIc2 – 6 (8,5%).

Статистических различий по стадиям и наличию ФНП, таких как неблагоприятный гистотип (эндометриоидная аденокарцинома Gr3 и неэндометриоидные гистотипы), инвазия в миометрий более половины толщины, инвазия в строму шейки матки, наличие лимфоваскулярной инвазии, вовлечение серозной оболочки, придатков матки, поражение регионарных лимфоузлов, низкая чувствительность к эстрогенам и прогестерону, выявлено не было.

Для решения первой задачи по анализу результатов адъювантного лечения больных РТМ II-III стадии в контрольной группе были сформированы 2 подгруппы в зависимости от объема адъювантной терапии:

- 1) лучевого лечения - сочетанное облучение малого таза, включающее внутрисполостную лучевую терапию и дистанционное облучение малого таза, N 54.
- 2) химиолучевого лечения – сочетанное облучение малого таза с последующей полихимиотерапией в режиме CAP, N 21.

На первом этапе сочетанной лучевой терапии проводилась автоматизированная внутрисполостная гамма-терапия на аппаратах АГАТ-ВУ<sup>®</sup>, Multisource с применением  $Co^{60}$  - источника с высокой мощностью дозы. Для 2D планирования программ облучения применялись стандартные карты №94-96 «Атласа дозных распределений», для 3D планирования использовалось программное обеспечение «HDRplus». Для подведения предписанной дозы на вагинальный рубец и влагалищную стенку применялись одноканальные или трехканальные эндостаты по типу Манчестер или Флетчер (с расположением окончания всех каналов в одной плоскости). У 17 больных (22,6%) в контрольной группе проводилось облучение только вагинального рубца при помощи трехканального эндостата. 100% доза предписывалась на глубину 0,5см от стенки эндостата, что в большинстве случаев соответствовало основанию слизистой влагалища. На рубец подводилась РОД 5Гр, СОД30Гр, на стенку влагалища РОД 4Гр, СОД 20Гр, облучение проводилось ежедневно.

Для дистанционной лучевой терапии в контрольной группе в большинстве случаев (72%) применялись гамма-аппараты «Рокус-АМ», «АГАТ-Р», «АГАТ-С» в статическом и ротационном режимах, планирование проводилось в 2D или 3D режимах с использованием данных КТ-топометрии. У 28% больных, лечившихся после 2010г, облучение проводилось на линейных ускорителях электронов без мультилепестковых коллиматоров с применением 3D планирования.

ДЛТ проводилась в два этапа. На первом этапе проводилось облучение всего объема малого таза до уровня L4-L5. Клинической мишенью облучения (СТВ) являлся вагинальный рубец, клетчатка малого таза и регионарные тазовые лимфоузлы до уровня бифуркации аорты (L4-5). Облучение проводилось ежедневно, 5 дней в неделю, РОД 2Гр, средняя СОД 30Гр (22-34Гр). Использовались методики облучения противоположными полями или оптимизированные методики по типу «бокс», одноосевой шестисекторной ротации для уменьшения нагрузки на органы риска. На втором этапе проводилось облучение только региональных лимфоузлов, с РОД 2Гр, до СОД 44Гр, 5 дней в неделю. Лимфоузлы облучались двумя парами противоположных полей или методикой с двухосевой четырехсекторной ротацией.

Проведение дистанционного облучения на гамма-аппаратах с отсутствием возможности конфигурировать поле по форме облучаемой мишени, а также малая проникающая способность гамма-излучения приводит к росту осложнений лечения, особенно росту эпидермитов и эпителеитов. Ошибки при сложной укладке больных с двумя изоцентрами для облучения лимфоузлов с невозможностью контроля положения больных во время лечения, также могут приводить к росту осложнений лечения. Во многом частота развития осложнений зависит от опыта и профессионализма персонала, работающего на укладках больных, что при их недостаточности может приводить к систематическим ошибкам при проведении дистанционного облучения.

При оценке токсичности лечения использовались критерии RTOG/EORTC, 1995г, дополненные критериями NCIC CTCAE v3.0–4.0. Ранние и поздние лучевые реакции оценивались по шкале от 0 до 5 баллов, где «0» соответствует отсутствию повреждений, «5» смерти пациента. По критериям ВОЗ, приемлемым считается количество поздних осложнений уровня Gr3-4 не более 5%.

В нашем исследовании в группе контроля отмечено развитие, как ранних, так и поздних гастроинтестинальных, урологических, гематологических и кожных лучевых реакций. Гастроинтестинальные и урологические осложнения лечения развивались чаще в подгруппе лучевого лечения, а гематологические реакции Gr2-3 развивались больше в подгруппе химиолучевого лечения. Однако, все больные завершили полный курс лечения. Своевременная профилактика и купирование развивающихся ранних осложнений позволили проводить лечение без длительных перерывов. Не было отмечено и развития чрезмерного количества тяжелых поздних осложнений лечения.

Показания к ПХТ и дозы вводимых препаратов в контрольной группе определялись индивидуально онкологом-химиотерапевтом. Всего адъювантная ПХТ в контрольной группе была проведена 21 больной (28%) по схеме CAP (циклофосфамид, доксорубицин, цисплатин). В среднем проводилось 4,5 циклов ПХТ через 21 день. Запланированное лечение в полном объеме получили 19 больных, остальным потребовалось изменение схемы химиотерапии и удлинение перерывов между введениями: отказ от циклофосфамида из-за гастроинтестинальной токсичности 2-3 степени в течение 2х недель после введения – 2(2,7%); отказ от доксорубицина из-за нарастания сердечной недостаточности – 1 (1,3%); полная смена схемы химиотерапии из-за невозможности провести предписанную схему по месту жительства – 1 (1,3%).

Медиана наблюдения в нашем исследовании составила 30 месяцев (16-50,5). За время наблюдения в контрольной группе рецидивы РТМ развились у половины больных – 37 человек (49,3%). При изучении структуры прогрессирования в контрольной группе, выявлено, что для больных РТМ наиболее характерно развитие отдаленного метастазирования - 25,3%, а подавляющая реализация регионального метастазирования происходит в парааортальных лимфоузлах – в 9 из 10 случаев (11,8%). Для больных с III

стадией заболевания характерно более частое метастазирование чем для больных со II стадией (26,7% против 16%).

При изучении структуры прогрессирования по подгруппам контрольной группы с различной адъювантной терапией, не выявлено преимуществ дополнительного применения на адъювантном этапе ПХТ по схеме CAP - 48,1% случаев прогрессирования в подгруппе лучевого лечения против 52,1% в подгруппе химиолучевого лечения.

Соответственно высоким показателям прогрессирования, показатели выживаемости в контрольной группе оказались неудовлетворительными – пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 47%, общая выживаемость 74,5%. Для больных со II стадией показатели пятилетней безрецидивной и общей выживаемости составили соответственно 56,4% и 86,4%, для больных с III стадией 38,9% и 60,9% соответственно. Полученные нами показатели выживаемости соответствуют мировым данным.

Для уточнения влияния ФНП на результаты лечения был проведен одно- и многофакторный анализ в группе контроля, в котором было выявлено, что наиболее значимыми факторами риска, влияющими на прогноз, являются стадия заболевания и невыполнение ЛАЭ. Также неблагоприятным является сочетание нескольких факторов риска, таких как неблагоприятный гистотип, вовлечение шейки, придатков матки, поражение лимфоузлов, особенно в сочетании с невыполненной ЛАЭ. Однако, включение в многофакторный анализ лучевой терапии нивелировало большинство факторов риска, а химиолучевая терапия сводила их влияние к минимуму.

В итоге, проанализировав данные о безрецидивной и общей выживаемости, структуре прогрессирования в контрольной группе, проведя одно- и многофакторный анализ, мы пришли к выводу о том, что неудачи лечения больных РТМ II-III стадии связаны с недостаточностью проводимого адъювантного лечения, о чем говорит высокая частота метастазирования в парааортальные лимфоузлы и отдаленно. Определяющими факторами

неблагоприятного прогноза являются стадия заболевания, сочетание нескольких ФНП и отсутствие ЛАЭ. Для улучшения результатов лечения данной группы больных необходимо изменение подходов к адъювантному лечению. Необходимо проведение более агрессивного лечения с расширением объема облучения на парааортальную область, с учетом наиболее частого метастазирования в парааортальные лимфоузлы, и смена режима ПХТ, с учетом низкой эффективности схемы, включающей цисплатин, доксорубицин и циклофосфамид, особенно для больных с III стадией заболевания.

Для решения второй задачи по разработке программы адъювантного химиолучевого лечения больных РТМ II–III стадии, с последовательным проведением адъювантной ПХТ в таксано–платиновом режиме и конформной сочетанной лучевой терапии расширенного объема, была сформирована основная группа, которая в зависимости от объема адъювантной терапии была разделены на три подгруппы:

- 1) лучевого лечения - сочетанного облучения малого таза с расширением полей на парааортальную область на дистанционном этапе, N 15;
- 2) химиолучевого лечения – сочетанного облучения малого таза с последующей полихимиотерапией в таксано-платиновом режиме, N 20;
- 3) химиолучевого лечения – сочетанного облучения малого таза с расширением полей облучения на парааортальную область с последующей полихимиотерапией в таксано-платиновом режиме, N 36.

Изначально, дизайн исследования подразумевал выделение только 2х подгрупп в основной группе – проведение на адъювантном этапе конформной лучевой терапии на область таза с дальнейшей ПХТ или конформной лучевой терапии расширенного объема с ПХТ. Однако, по окончании анализа была выявлена подгруппа больных с проведением лучевой терапии расширенного объема, которые не получали таксано-платиновую ПХТ по причине отказов больных от проведения ПХТ, наличия

противопоказаний, или нарушения сроков начала проведения ПХТ. Данную подгруппу также было решено включить в анализ.

В основной группе на первом этапе облучения также проводилась автоматизированная высокомогностная внутриволостная гамма-терапия, чаще с использованием источника Ir-192 в аппарате Microselectron-HDR, 3D планирование проводилось с учетом данных КТ-топометрии при помощи программы Oncentra MasterPlan. В клинический объем облучения также включались влагалищная трубка и вагинальный рубец.

Индивидуальное 3D планирование, применяемое в системе Oncentra MasterPlan, обеспечило возможность одновременного неравномерного облучения с подведением на различные участки влагалищной трубки разных доз за один сеанс за счет изменения времени стояния источника или геометрии изодозных линий в виде «булавы», с эскалацией дозы до 150-200% в области рубца и верхней трети влагалища по сравнению с дозой, подводимой равномерно к средней и нижней трети влагалища (рис. 8).

Данный подход нивелировал недостатки последовательного облучения вагинально рубца и всей влагалищной трубки, приводя к сокращению количества фракций и обеспечивая четкое дозирование без риска переоблучения прилежащих органов риска.

У пятой части больных в основной группе (18,3%), как и в контрольной, проводилось облучение только влагалищного рубца ( $p=0,51$ ). Медианы разовых и суммарных доз подводимых к влагалищному рубцу и всей влагалищной трубке в основной группе не отличались от контрольной и составили соответственно 5Гр ( $p=0,67$ ) и 30Гр ( $p=0,23$ ) для рубца, 4Гр ( $p=0,7$ ) и 20Гр ( $p=0,8$ ) для влагалищной трубки.

Дистанционный этап лучевой терапии в основной группе у большинства больных - 52 (73,2%) проводился на линейных ускорителях электронов. Клинический объем облучения на двух этапах в основной группе в подгруппе облучения малого таза не отличался от контрольной группы. В подгруппах с расширением объема облучения дополнительно

проводилось облучение парааортальной области до уровня почечных ножек (Th12-L1). Методики облучения в целом применялись те же, что и для всего объема малого таза в контрольной группе. Однако в основной группе чаще применялись более щадящие методики - 84,5% против 73,3% в контрольной (p=0,09). Разовые и суммарные дозы на первом и втором этапе в основной группе не отличались от доз, подводимых больным в контрольной группе (p=0,38, p=0,20).

Планирование на ЛУЭ, используемых в клиниках (Clinac 2100, Unique, TrueBeam фирмы Varian и Precise фирмы Elekta), проводилось в 3D режиме при помощи программного обеспечения, поставляемого с оборудованием (Eclipse, Xio). До внедрения в клиническую практику в 2010 году ЛУЭ с возможностью раскрытия диафрагмы до 25см и 3D планирования с возможностью расчета одновременного облучения области малого таза и парааортальных лимфоузлов, облучение двух этих областей проводилось последовательно. Это удлиняло время лечения и ухудшало его результат с радиобиологических позиций за счет сложности правильной стыковки полей на двух этапах, репопуляции и репарации опухолевых клеток. Помимо этого последовательное облучение невыгодно с экономических позиций, так как удорожает стоимость лечения в связи с увеличением количества койко-дней и энерго-трудовых затрат.

Дизайном исследования подразумевалось проведение в основной группе 4 курсов ПХТ в таксано-платиновом режиме в сроки 4-6недель после окончания лучевой терапии, один раз в 21-28 дней. Всего в основной группе адьювантную ПХТ в таксано-платиновом режиме получили 56 человек (78,9%), 20 из них - в подгруппе сочетанной лучевой терапии с ДЛТ, ограниченной тазом (СЛТ+ТР) и 36 - в подгруппе расширенного объема облучения (СЛТ+ПА+ТР). В среднем проводилось 4 курса химиотерапии через 21-28 дней.

В основной группе практически все больные закончили запланированное лечение в срок и в полном объеме. Лишь у одной больной

(1,4%) в основной группе не была завершена лучевая терапия из-за развития некупируемой гематологической реакции (лейко-, тромбопения 3 степени, анемия 2 степени), у 2х больных (2,8%) было сокращение количества курсов ПХТ до трех из-за развития периферической нейропатии и острого нарушения мозгового кровообращения.

Группы различались по схемам применяемой ПХТ, что и являлось предметом изучения в нашем исследовании. Однако, группы оказались сопоставимы по общему числу циклов адъювантной ПХТ (4 в основной и 4,5 в контрольной), числу случаев серьезных побочных эффектов (4,2% в основной против 5,3% в контрольной), потребовавших существенной коррекции программ лечения, что сделало правомочным последующее сравнение эффективности лечения больных РТМ в основной и контрольной группе в подгруппах с адъювантной ПХТ.

При оценке переносимости разработанных программ адъювантного химиолучевого лечения больных РТМ II-III стадии отмечено развитие гастроинтестинальных, урологических, гематологических и кожных осложнений лечения. Все развивающиеся реакции своевременно и адекватно купировались и не приводили к длительным перерывам в лечении больных. Благодаря тому, что лечение в основной группе проводилось в основном на ускорительной технике с большой глубиной проникновения фотонного излучения, количество кожных реакций развивалось значительно реже, чем в контрольной группе ( $p=0,008$ ). Причем развитие кожных реакций Gr3 не наблюдалось вовсе.

Гастроинтестинальные осложнения чаще развивались в подгруппах основной группы с расширением полей облучения. Наибольшее количество осложнений различных осложнений развивалось в подгруппе химиолучевого лечения с расширением полей облучения. Однако, лишь у 13,9% развились гематологические осложнения Gr3, требующие временного перерыва в лечении. Тяжелых поздних осложнений лечения Gr 3-4 в основной группе не наблюдалось.

При изучении отдаленных результатов применения адъювантного химиолучевого лечения у больных РТМ II–III стадии в основной группе, прогрессирование заболевания выявлено у 13 больных (18,3%). Локальные рецидивы развились в 4 случаях (5,6%), метастазирование в регионарные лимфоузлы у 6 (8,4%) больных, у двоих из них (2,8%) - в парааортальные лимфоузлы, отдаленные метастазы развились в 7 (9,8%) случаях. Случаи прогрессирования у 11 из 13 больных отмечались в сроки наблюдения до одного года.

В основной группе мы также наблюдаем отдаленное метастазирование, как самый частый вариант прогрессирования РТМ. Однако, метастазирование в парааортальные лимфоузлы не носит столь выраженного характера, развиваясь лишь в трети случаев регионального прогрессирования. Структура прогрессирования по стадиям в основной группе (5,6% для больных со II стадией против 12,7% для больных с III стадией) также свидетельствует о более частом прогрессировании РТМ у больных с III стадией заболевания. Что в свою очередь, подтверждает необходимость активной агрессивной адъювантной терапии больных РТМ III стадии.

В основной группе пятилетняя общая и безрецидивная выживаемость составили 85,5% и 76,1% соответственно, для больных со II стадией 94,4% и 85,8%, для больных с III стадией 80,1% и 69,6% соответственно. Данные показатели являются довольно высокими для больных РТМ со столь неблагоприятным прогнозом.

Таким образом, при изменении подходов к адъювантному лечению больных раком тела матки II-III стадии, удалось добиться довольно высоких цифр выживаемости с низкой частотой отдаленного и регионального прогрессирования. Своевременная сопроводительная терапия и применение современных конформных методик облучения позволили проводить более агрессивную адъювантную терапию без увеличения числа и степени тяжести осложнений лечения.

При проведении сравнительного анализа результатов адъювантного лечения больных раком тела матки II–III стадии в основной и контрольной группах было выявлено следующее:

1) При сравнении количества и степени тяжести ранних и поздних гастроинтестинальных, урологических и гематологических осложнений лечения в основной и контрольной группах существенных различий выявлено не было ( $p=0,3, 0,22, 0,09$  соответственно для ранних и  $0,56, 0,3, 0,23$  для поздних осложнений). Кожные реакции развивались значительно реже в основной группе ( $p=0,008$ ). Клинические проявления осложнений между группами не различались и купировались консервативной симптоматической терапией. Лишь у одной пациентки в основной группе развитие некупируемой тромбопении 3 степени вкупе с лейкопенией 3 степени и анемии легкой степени привело к полному прекращению её лечения.

То есть, несмотря на увеличение объема облучения и добавления химиотерапии в таксано-платиновом режиме на адъювантном этапе лечения больных РТМ II-III стадии, количество и степень тяжести возникающих ранних и поздних осложнений лечения оказались сравнимы с таковыми при проведении менее агрессивного лечения. Безусловно, развитие современных технологий лучевой терапии и появление возможности 3D планирования с оптимизацией планов облучения для максимального исключения органов риска из области высоких доз, способствует снижению количества и степени тяжести токсических реакций.

2) В структуре прогрессирования в основной группе по сравнению с контрольной группой выявлено статистически значимое снижение числа рецидивов и прогрессирования заболевания с  $49,3\%$  до  $23,9\%$  ( $p=0,001$ ). Отмечено снижение локальных рецидивов в два раза - с  $10,7\%$  до  $5,6\%$ , региональных в 1,5 раза - с  $13,3\%$  до  $8,4\%$ , причем в парааортальные лимфоузлы в четыре раза - с  $11,8\%$  до  $2,8\%$ . Количество отдаленных метастазов снизилось в 2,5 раза - с  $25,3\%$  до  $9,8\%$ .

3) При сравнительном анализе отдаленных результатов лечения выявлена тенденция к улучшению выживаемости в основной группе. Пятилетняя безрецидивная выживаемость в исследуемой группе составила 76,1% против 47% в контрольной ( $p=0,045$ ), общая выживаемость 85,5% против 74,5% соответственно ( $p=0,038$ ). Для больных со II стадией пятилетняя безрецидивная выживаемость увеличилась на 29% - с 56,4% до 85,8% ( $p=0,076$ ). Пятилетняя общая выживаемость увеличилась на 8% - с 86,4% до 94,4% ( $p=0,092$ ). Для больных с III стадией рост пятилетней безрецидивной выживаемости составил 31% - с 38,9% до 69,6% ( $p=0,04$ ), рост общей выживаемости составил 20% - с 60,9% до 80,1% ( $p=0,019$ ).

Из вышеприведенных данных можно сделать вывод о том, что в целом применение оптимизированных методик лечения приводит к улучшению результатов, наиболее значимых для больных с III стадией.

В пользу применения дополнительных лечебных опций на адьювантном этапе лечения больных РТМ высокого риска также говорит полученное достоверное увеличение выживаемости без рецидива в парааортальных лимфоузлах на 10,8% ( $p=0,04$ ) и без отдаленного метастазирования на 20,2% ( $p=0,018$ ) в основной группе.

Для более подробного изучения эффективности оптимизированных методик лечения были сопоставлены следующие подгруппы основной и контрольной групп:

1) подгруппы лучевого лечения: подгруппа основной группы с сочетанной лучевой терапией расширенного объема (СЛТ+ПА, N=15) и подгруппа контрольной группы с сочетанной лучевой терапией стандартного объема (СЛТ, N15), сформирована из подгруппы с сочетанной лучевой терапией (N 54) методом подбора пар;

2) подгруппы химиолучевого лечения: подгруппа основной группы с сочетанной лучевой терапией стандартного объема и ПХТ в таксаноплатиновом режиме (СЛТ+ТР, N 20) и подгруппа контрольной группы с

сочетанной лучевой терапией стандартного объема и ПХТ в режиме CAP (СЛТ+CAP, N 21);

3) подгруппы химиолучевого лечения основной группы с расширенным объемом облучения и ПХТ в таксано-платиновом режиме (СЛТ+ПА+ТР, N 36) и подгруппа лучевого лечения стандартного объема контрольной группы (СЛТ, N 39), сформирована из подгруппы с сочетанной лучевой терапией (N 54).

Сравнительный анализ данных подгрупп не выявил существенных отличий в частоте встречаемых ФНП, что сделало возможным дальнейшее сравнение этих подгрупп.

При анализе результатов лечения по подгруппам лучевого лечения (СЛТ+ПА и СЛТ), в которых 80% включенных больных имели II стадию РТМ, выявлено близкое к статистически значимому снижению количества рецидивов с 31,1% до 6,7% ( $p=0,04$ ) в подгруппе с расширенным объемом облучения. В подгруппе со стандартной лучевой терапией наиболее часто развивались локо-регионарные рецидивы - у 5 из 6 (24,4%) больных с прогрессированием заболевания. Расширение полей облучения на парааортальную область привело к росту пятилетней безрецидивной выживаемости на 31% - с 62,3% до 93,3% ( $p=0,55$ ), без влияния на общую выживаемость.

Учитывая вышеизложенное, а также данные многофакторного анализа для подгруппы лучевого лечения контрольной группы, в котором показано значимое влияние на безрецидивную выживаемость наличия сочетания 3х и более ФНП ( $p=0,02$ ), можно сделать вывод о необходимости расширения полей облучения на парааортальную область у больных со II стадией при наличии сочетания 3х и более ФНП.

При анализе результатов лечения в подгруппах химиолучевого лечения (СЛТ+ТР и СЛТ+CAP) выявлено достоверное снижение количества рецидивов - с 52,4% до 15% ( $p=0,02$ ) в подгруппе с ПХТ в таксано-платиновом режиме. Наиболее заметно снижение количества регионального

(с 9,5% до 0%) и отдаленного метастазирования (с 23,8% до 0%) у больных с III стадией заболевания. Также выявлен близкий к статистически значимому рост пятилетней безрецидивной выживаемости с 32% до 83% ( $p=0,06$ ) и общей выживаемости с 62,5% до 80% ( $p=0,56$ ) при проведении таксано-платиновой ПХТ.

Таким образом, выявляется тенденция к улучшению результатов лечения больных с III стадией при проведении адъювантного химиолучевого лечения при применении таксано-платиновых схем. О необходимости включения химиотерапии в схему лечения больных с III стадией говорит и результат многофакторного анализа, показавший значимое влияние на безрецидивную выживаемость позитивных лимфоузлов. Однако, низкая пятилетняя общая выживаемость для больных с III стадией (50%) говорит о недостаточности химиолучевого лечения, в объеме сочетанной лучевой терапии стандартного объема и ПХТ в таксано-платиновом режиме, и, следовательно, о необходимости дополнительных методов лечения. Для больных со II стадией дополнение стандартной сочетанной лучевой терапии ПХТ в таксано-платиновом режиме приводит к улучшению локо-регионарного контроля и не влияет на общую выживаемость. Однако, снижение количества локо-регионарных рецидивов позволяет высказаться о возможности применения таксано-платиновых режимов ПХТ в комплексной терапии и для пациентов со II стадией РТМ.

При изучении структуры прогрессирования, показателей общей и безрецидивной выживаемости больных в подгруппах химиолучевого лечения основной группы и лучевого лечения контрольной группы, а также результатов многофакторного анализа, мы пришли к выводу об обоснованности столь агрессивной адъювантной терапии для всех больных с III стадией, особенно при невыполнении ЛАЭ. Оптимизированная схема адъювантной терапии приводит к улучшению пятилетней безрецидивной выживаемости на 27% - с 35,1% до 62% ( $p=0,02$ ) и общей выживаемости на 24% - с 64,1% до 88,4% ( $p=0,08$ ). Для больных со II стадией проведение

химиолучевого лечения с расширением полей на парааортальную область оправданно лишь при условии, если ЛАЭ не выполнялась.

В итоге, на основании всех данных, полученных в нашей работе, мы пришли к выводу о том, что больные с РТМ II-III стадии - это группа больных с высоким риском прогрессирования, зачастую имеющих сочетание нескольких факторов риска, значимо ухудшающих прогноз и снижающих показатели пятилетней выживаемости. Причиной неудач лечения этих больных является недостаточность проведения на адъювантном этапе сочетанной лучевой терапии стандартного объема в монорежиме или в комбинации с ПХТ в режиме САР.

Изученные нами методики оптимизации адъювантной терапии больных РТМ II-III стадии приводят к улучшению результатов лечения – снижают количество локо-регионарных и отдаленных рецидивов заболевания, увеличивают общую и безрецидивную выживаемость, не приводя к увеличению количества и тяжести осложнений лечения. Наиболее значимое улучшение результатов лечения получено для больных с III стадией заболевания при проведении на адъювантном этапе химиолучевого лечения с расширением объема облучения на парааортальную область и применением таксано-платиновых режимов химиотерапии, особенно при невыполнении ЛАЭ. Для больных со II стадией, при наличии сочетания 3 и более ФНП, улучшение результатов лечения можно достичь при расширении полей облучения на парааортальную область. В случае невыполнения ЛАЭ необходимо к лучевой терапии с расширенным объемом облучения добавить ПХТ в таксано-платиновом режиме.

Условиями возможности проведения столь агрессивной адъювантной терапии являются: конформная лучевая терапия, позволяющая на этапе планирования предупредить развитие осложнения лечения, а также активная сопроводительная комплексная консервативная терапия на всех этапах адъювантного лечения, минимизирующая количество и степень тяжести уже развивающихся осложнений лечения и предупреждающая развитие новых.

## ВЫВОДЫ

1. Проведение традиционной адъювантной терапии больным раком тела матки II-III стадии, представляющей собой группу с облигатно высоким риском прогрессирования, обеспечивает лишь 74,5% пятилетней общей и 47% - безрецидивной выживаемости, при высокой частоте отдаленного (25,3%) и лимфогенного (13,3%) метастазирования в первые три года после лечения. Адъювантная терапия в этой группе требует усовершенствования на основе применения конформной сочетанной лучевой терапии расширенного объема с включением лимфоузлов парааортальной зоны и полихимиотерапии в таксано-платиновом режиме.

2. Разработанная программа адъювантного лечения больных раком тела матки II-III стадии основана на индивидуальном выборе варианта конформной лучевой терапии с объемным планированием параметров дистанционного и внутрисполостного облучения, согласно критериям гарантии качества, применении одноканального цилиндрического аппликатора для эндовагинальной брахитерапии с «мягким» градиентом доз в области вагинального рубца, расширении объема дистанционного облучения с включением парааортальной области, проведении ПХТ в таксано-платиновом режиме.

3. Применение разработанной методики адъювантного химиолучевого лечения больных раком тела матки II-III стадии FIGO, несмотря на расширение объема дистанционного облучения с последующим проведением ПХТ в таксано-платиновом режиме, не приводит к значимому увеличению числа и степени тяжести ранних и поздних гастроинтестинальных ( $p=0,3$  и  $0,5$  соответственно), урологических ( $p=0,22$  и  $0,3$ ) и гематологических ( $p=0,09$  и  $0,23$ ) осложнений лечения по сравнению с традиционными методами лечения в контрольной группе. Проведение конформного дистанционного облучения при помощи высокоэнергетических установок для лучевой терапии значительно снижает количество кожных реакций ( $p=0,056$ ) по сравнению с облучением при помощи конвенционального гамма-излучения.

4. Применение оптимизированных методик адъювантного химиолучевого лечения у больных раком тела матки II-III стадии позволяет нивелировать негативное значение основных факторов неблагоприятного прогноза и обеспечивает результаты лечения, сопоставимые с таковыми в прогностически благоприятных группах (пятилетняя общая выживаемость 85,5%, безрецидивная выживаемость 76,1%). Дифференцированный выбор варианта адъювантного лечения больных раком тела матки II-III стадии в соответствии с разработанным алгоритмом позволяет повысить эффективность проводимого лечения с достижением показателей пятилетней общей и безрецидивной выживаемости 94,4% и 85,8% для больных со II стадией, 80,1% и 69,6% для больных с III стадией.

5. Расширение полей облучения на парааортальную область при проведении конформного сочетанного облучения с последующим проведением ПХТ в таксано-платиновом режиме на адъювантном этапе лечения больных раком тела матки II-III стадии значительно снижает частоту прогрессирования заболевания с 49,3% до 23,9% ( $p=0,001$ ). В том числе приводит к снижению локальных рецидивов в два раза - с 10,7% до 5,6%, регионального метастазирования в 1,5 раза - с 13,3% до 8,4%, (в парааортальные лимфоузлы в четыре раза - с 11,8% до 2,8%), отдаленного метастазирования в 2,5 раза - с 25,3% до 9,8%.

6. Применение оптимизированных программ адъювантной химиолучевой терапии обеспечивает прирост пятилетней общей и безрецидивной выживаемости по сравнению с результатами традиционного лечения больных раком тела матки II-III стадии - на 11% ( $p=0,038$ ) и 29% ( $p=0,045$ ) соответственно, с ростом данных показателей у больных со II стадией на 29,4% ( $p=0,076$ ) и 8% ( $p=0,092$ ), у больных с III стадией - на 30,7% ( $p=0,019$ ) и 19,2% ( $p=0,04$ ) соответственно. Оптимизированные программы адъювантного лечения обеспечивают достоверный рост выживаемости без рецидива в парааортальных лимфоузлах на 10,8% ( $p=0,04$ ), без отдаленного метастазирования на 20,2% ( $p=0,018$ ).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Разработанный алгоритм выбора варианта оптимизированной методики адъювантной химиолучевой терапии больных раком тела матки II-III стадии FIGO может быть реализован в учреждениях онкологического профиля 3го и выше уровня, при наличии отделения химиотерапии и отделения радиотерапии как минимум 2го уровня. Парк необходимой техники должен включать компьютерный томограф, аппарат для проведения высокомоментной автоматизированной брахитерапии, линейный ускоритель электронов с мультилепестковым коллиматором и энергией не менее 6МэВ, программное обеспечение, позволяющее проводить 3D, IMRT или VMAT (RapidArc) планирование. Желательно наличие фиксирующих устройств и систем визуализации для более точных укладок больных при проведении сеансов лучевой терапии.

Применение оптимизированной методики адъювантного химиолучевого лечения зависит от стадии заболевания и наличия факторов неблагоприятного прогноза. Для больных со II стадией, наличием менее таких 3 факторов и выполненной лимфаденэктомией достаточно проведения только сочетанной лучевой терапии стандартного объема. При наличии 3 и более факторов неблагоприятного прогноза в случае выполнения лимфаденэктомии необходимо дополнительное облучение парааортальной области, а в случае если лимфаденэктомия не выполнялась, то лучевую терапию с расширенным объемом облучения необходимо дополнить ПХТ в таксано-платиновом режиме. Для всех больных с III стадией заболевания оптимизированная методика включает в себя проведение сочетанной лучевой терапии с расширением объема облучения на парааортальную область и ПХТ в таксано-платиновом режиме.

Для снижения количества и степени тяжести возникающих лучевых осложнений необходимо симптоматическое проведение антидиаррейной, антиэметической, противовоспалительной, уроантисептической, антибактериальной, поддерживающей инфузионной, нутритивной терапии.

При возникновении анемии легкой степени пероральное или внутривенное введение железосодержащих препаратов, дополнительный пероральный прием сбалансированных питательных смесей. При возникновении лейкопении 2 степени тяжести проводится неспецифическая стимуляция дексаметазоном внутримышечно в утренние часы в дозах 4-8мг в течение 1-3 дней с контролем показателей крови. При угрозе или развитии лейкопении 3 степени тяжести в дополнение к неспецифической стимуляции возможно введение гранулоцитарных колониестимулирующих факторов. С профилактической целью возможно введение колониестимулирующих факторов в дни, свободные от лучевой терапии (выходные).

Химиотерапия в таксано-платиновом режиме проводится не позднее чем через 3-4 недели после окончания лучевой терапии. При выборе препаратов и доз необходимо учитывать общесоматический статус больной, а также переносимость ранее проведенного этапа лучевой терапии.

После окончания лечения за больными необходимо тщательное диспансерное наблюдение, особенно в течение первого года. Первый контроль должен проводиться через месяц после окончания лечения, далее один раз в три месяца в течение первого года наблюдения, раз в полгода в течение второго и третьего годов наблюдения, и один раз в год при дальнейшем наблюдении.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.

1. Артамонова, Е.В. Лекарственное лечение рака тела матки - затянувшаяся стагнация или ожидание прорыва? / Е. В. Артамонова // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2011. – № 3. – С. 83-88.
2. Ашрафян, Л.А. Возможности современных ультразвуковых технологий в уточняющей диагностике рака эндометрия. / Л. А. Ашрафян, С. А. Те, В. Л. Огрызкова и др.// Медицинская визуализация. – 2003. – № 4. – С. 96-105.
3. Ашрафян, Л.А. Современные принципы первичной и уточняющей диагностики рака эндометрия. / Л. А. Ашрафян, Н. В. Харченко, В. Л. Огрызкова и др. // Практическая онкология. – 2004. – Т. 5, № 1. – С. 16.
4. Баринов, В.В. Рецепторный статус рака тела матки II стадии и его влияние на отдаленные результаты лечения. / В.В. Баринов, Е.А. Мустафина, Е.Н. Кушлинский, Л.И. Бокина // Сибирский онкологический журнал, приложение – 2007. – №1. – С. 123-124.
5. Баринов, В.В. Эффективна ли адъювантная гормонотерапия в комбинированном и комплексном лечении рака тела матки? / В.В. Баринов, Д.С. Огай, В.П. Козаченко и др. // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2007. – №1-2. – С. 64-67.
6. Бойко, А.В. Направленная доставка лекарственных препаратов при лечении онкологических больных. / А.В. Бойко, Л.И. Корытова, Н.Д. Олтаржевская // Бойко В.В. – Москва: МК, 2013. – 200с.
7. Бойко, А.В. Адъювантная лучевая терапия у больных раком тела матки I стадии: современное состояние вопроса. / А.В. Бойко, Е.Г. Новикова, Е.А. Дунаева, Л.В. Демидова, Т.А. Телеус // Российский онкологический журнал. – 2009. – № 3. – С. 41-45.
8. Бохман, Я. В. Руководство по онкогинекологии. / Бохман Я. В. – СПб, «Издательство Фолиант», 2002., 542с.
9. Грицаенко, Е.В. Клиническое значение фактора роста эндотелия сосудов и компонентов системы активации плазминогена при раке эндометрия:

- автореф. дис. ... к-та. мед. наук.14.00.14 / Грицаенко Евгений Викторович. – М., 2006. – 114с.
10. Демидова, Л.В. Осложнения лучевой терапии при комбинированном лечении рака тела матки I стадии. / Л.В. Демидова, Е.А. Дунаева, А.В. Бойко, Е.Г. Новикова, О.Б. Дубовецкая // Вестник РОНЦ Н. Н. Блохина РАМН. – 2011. – Т. 22, №4. – С. 39-45.
  11. Дмитриев, В.Н. Комплексное исследование заболеваемости, смертности и инвалидности вследствие злокачественных новообразований женских половых органов и пути совершенствования медико-социальной экспертизы и реабилитации: дисс. ... д-ра мед. наук: 14.01.12,14.02.06 / Дмитриев Вадим Николаевич. – М., 2015. – 337с.
  12. Дунаева, Е.А. Оптимизация лечения больных раком тела матки I стадии: дис. ... к-та. мед. наук: 14.00.19 / Дунаева Елена Анатольевна – М., 2007. – 144с.
  13. Дунаева, Е.А. Осложнения хирургического лечения у больных раком тела матки I стадии. / Е.А. Дунаева, Е.Г. Новикова, А.В. Бойко, Л.В. Демидова, Т.А. Телеус // Онкохирургия. – 2012. – Т. 4, № 1. – С. 38-44.
  14. Затолокина, А.А. Оценка лучевых изменений нормальных тканей у больных раком тела матки I стадии после комбинированного лечения с адьювантной лучевой терапией. / А.А. Затолокина // Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. – 2015. – №5-2. – С. 153-165.
  15. Каприн, А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году / Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. – Москва: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2016. – 236с.
  16. Кедрова, А.Г. Какие больные раком тела матки должны получать системную адьювантную химиотерапию после хирургического лечения? / А.Г. Кедрова, В.В. Кузнецов, В.М. Нечушкина и др. // Сибирский онкологический журнал, приложение. – 2007. – №1. – С.32-34.

17. Кравец О.А., Морхов К.Ю., Нечушкина В.М. Клинические рекомендации по диагностике и лечению рака эндометрия. // М.: Общероссийский союз общественных объединений. Ассоциация онкологов России., 2013г. – 16с. [электронный ресурс]. Системные требования: Acrobat Reader. URL: <http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2014/48-1.pdf>. (дата обращения 12.05.2016).
18. Крикунова, Л. И. Сочетанная лучевая и комбинированная терапия рака эндометрия: автореф. дис. ...докт. мед. наук: 14.00.12 / Крикунова Людмила Ивановна. – Обнинск, 1999. – 42с.
19. Крикунова, Л. И. Лучевая терапия рака матки. / Л.И. Крикунова // Практическая онкология. – 2004. – Т. 5, №1. – С. 33-40.
20. Кузнецов, В.В. Хирургическое лечение рака тела матки. / В.В. Кузнецов, В.М. Нечушкина // Практическая онкология. – 2004. – Т. 5, № 1. – С.25-32.
21. Кузнецова, О.М. Фактор роста эндотелия сосудов: особенности секреции в костной ткани в норме и при патологии / О.М. Кузнецова, Н.Е. Кушлинский, Т.Т. Березов // Биомедицинская химия. – 2003. – Т. 49, № 4. – С. 360-373.
22. Лучевая терапия в лечении рака: практическое руководство. / М.: Медицина, 2000г.
23. Максимов, С.Я. Химиолучевая терапия рака шейки и рака тела матки. / С.Я. Максимов, К.Д. Гусейнов, С.Б. Баранов // Практическая онкология. – 2008. – Т. 9, № 1. – С. 39-46.
24. Мардынский, Ю.С. Рак эндометрия: клиника, диагностика, лучевое и комплексное лечение. / Ю.С. Мардынский, В.А. Титова, Л.И. Крикунова – Обнинск, 2002. – 104с.
25. Марьина, Л.А. Рак шейки и тела матки: Лучевая терапия с использованием калифорния-252, кобальта-60, цезия-137. / Л. А. Марьина, В. Н. Чехонадский, М. И. Нечушкин, М. В. Киселева – 2-е изд. – М.: ЗАО «РИЦ “МДК”», 2008. – 432с.

26. Машевский, А.А. Опухолевые маркеры и рак тела матки. / А.А. Машевский, И.А. Косенко, Л.А. Державец, Т.М. Литвинова, Т.В. Осипова // Сибирский онкологический журнал. Приложение. – 2007. – №1. – С. 149.
27. Минимальные клинические рекомендации Европейского Общества Медицинской Онкологии (ESMO). / Перевод С. А. Тюляндина, Д. А. Носова, Н. И. Переводчиковой — Москва: Издательская группа РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2010. – 67-75с.
28. Моисеенко, В.М. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO). / В.М. Моисеенко – Москва: Общество онкологов-химиотерапевтов. – 2013. – 384с.
29. Мустафина, Е.А. Рак тела матки II стадии (клинико-морфологические факторы прогноза и лечение): Автореф. дис. ... к-та. мед. наук. / Мустафина Екатерина Александровна. – Обнинск, 2007. – 136с.
30. Мустафина, Е. А. Пятилетняя выживаемость больных раком тела матки II стадии в зависимости от морфологических признаков опухоли. / Е.А. Мустафина, В.В. Баринов, М.А. Шабанов и др. // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2008. – № 3. – С. 75-80.
31. Нечушкина, В.М. Рак тела матки (факторы прогноза и тактика лечения): автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.12 / Нечушкина Валентина Михайловна. – М., 2014. – 48с.
32. Нечушкина, В.М. Современные представления о лечении рака тела матки. / В.М. Нечушкина, В.В. Кузнецов, Н.И. Лазарева, К.Ю. Морхов // Сибирский онкологический журнал, приложение. – 2007. – №1. – С.65-68.
33. Нечушкина, В. М. Адъювантная терапия при раке тела матки ранних стадий. / В.М. Нечушкина, К.Ю. Морхов, В.В. Кузнецов // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2012. – Т.23, №4. – С. 33-40.
34. Нечушкина, В.М. Классификация рака тела матки (FIGO, 2009г.): преимущества и недостатки. / В.М. Нечушкина, К.Ю. Морхов, В.В.

- Кузнецов // Вестник РОНЦ Н. Н. Блохина РАМН. – 2011. – Т. 22, №4. – С. 55-59.
35. Нечушкина, В.М. Комбинированное лечение рака тела матки ранних стадий. / В.М. Нечушкина, К.Ю. Морхов, В.В. Кузнецов // Сибирский онкологический журнал. – 2013. – Т.57, № 3. – С.70-74.
36. Нечушкина, В.М. Тазовая и поясничная лимфаденэктомия при раке тела матки. / В.М. Нечушкина, К.Ю. Морхов, В.В. Кузнецов // Вестник РОНЦ Н. Н. Блохина РАМН. – 2012. – Т. 23, №2. – С. 64-80.
37. Нечушкина, В.М. Роль лимфаденэктомии при раке тела матки ранних стадий. / В.М. Нечушкина, К.Ю. Морхов, В.В. Кузнецов // Поволжский онкологический вестник. – 2015. – №1. – С. 24-30.
38. Нечушкина, В.М. Адьювантная дистанционная лучевая терапия при раке тела матки I-II стадий. / В.М. Нечушкина, К.Ю. Морхов, В.В. Кузнецов, А.В. Егорова // Онкогинекология. – 2014. – №4. – С. 37-44.
39. Новикова, Е.Г. Оправдано ли «агрессивное» лечение у больных раком тела матки I стадии? / Е.Г. Новикова, А.В. Бойко, Е.А. Дунаева, Л.В. Демидова, О.В. Чулкова // Сибирский онкологический журнал, приложение. – 2007. – №1. – С. 69-76.
40. Олькин, Д.Б. Опухолевые маркеры в диагностике рака тела матки (обзор литературы). / Д.Б. Олькин, Л.И. Бокина, Е.А. Мустафина, В.В. Баринов, И.И. Бокин // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2013. – № 3-4. – С. 67-71.
41. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 3 февраля 2015г. №36ан «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения» - С.8.
42. Табакман, Ю.Ю. Рак эндометрия: руководство для врачей. / Ю.Ю. Табакман. – Москва: Практическая медицина. – 2009. – 172с.
43. Савельева, Г.М. Гинекология: учебник. / Г.М. Савельева, В.Г. Бреусенко. – Москва: ГЭОТАР-Медиа. – 2012. – 432с.

44. Столярова, И.В. Проблемы больных после лечения рака шейки матки (профилактика и лечение постлучевых осложнений). / И.В. Столярова, В.Л. Винокуров // Практическая онкология. – 2002. – Т. 3, № 3. – С. 220-227.
45. Таганович, А.Д. Изменение уровня фактора ангиогенеза – VEGF и фактора межклеточной адгезии – ICAM-1 в сыворотке крови больных раком тела матки. / А.Д. Таганович, В.И. Прохорова, Т.Ю. Принькова, Л.М. Шишло // Медицинский журнал. – 2011. – Т. 36, № 2. – С.103-106.
46. Терапевтическая радиология: руководство для врачей. / под редакцией академика РАМН, профессора А. Ф. Цыба, члена-корреспондента РАМН, профессора Ю. С. Мардынского. – М.: Медицинская книга, 2010. – С. 347-383.
47. Титова, В.А. Современные технологии комплексного лечения рака эндометрия: Научно-практическое издание. / В.А. Титова, И.В. Столярова, Ю.М. Крейнина. – СПб, «Издательство ФОЛИАНТ», 2012. – 168с.
48. Титова, В.А. Стратегия и тактика современной лучевой терапии рака шейки и тела матки. / В.А. Титова, Н.В. Харченко, Н.Ю. Добровольская, Ю.М. Крейнина // Вопросы онкологии. – 2009. – Т. 55, № 4. – С. 471-473.
49. Титова, В.А. Автоматизированная лучевая терапия органов женской половой системы (шейки матки, эндометрия, яичников, вульвы, влагалища). / В.А. Титова, Н.В. Харченко, И.В. Столярова. – Москва: ОАО «Издательство «Медицина». – 2006. – 160с.
50. Тюляндина, А.С. Современные тенденции в системном лечении онкогинекологических больных. / А.С. Тюляндина // Практическая онкология. – 2013. – Т.14, №1. – С. 43-50.
51. Тюляндина, А.С. Существует ли персонализация лекарственного лечения в онкогинекологии? / А.С. Тюляндина // Практическая онкология. – 2013. – Т. 14, №4. – С. 223-231.
52. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. / под ред. Н.И. Переводчиковой. – Москва: Практическая медицина. – 2013. – 512с.

53. Ульрих, Е.А. Качество жизни и его коррекция у пациенток после радикального лечения по поводу рака тела и шейки матки. / Е.А. Ульрих, З.А. Тамбиева, О.И. Михеева и др. // Вестник Репродуктивного Здоровья. – 2011. – №1. – С. 41-51.
54. Ульрих, Е.А. Адьювантная терапия рака яичника и рака тела матки. / Е.А. Ульрих, А.Ф. Урманчеева // Практическая онкология. – 2007. – Т. 8, № 3. – С. 147-154.
55. Ульрих, Е.А. Редкие формы рака тела матки. / Е.А. Ульрих, Э.Л. Нейштадт // Практическая онкология. – 2004. – Т. 5, № 1. – С. 68-76.
56. Ульрих, Е.А. Комплексное лечение больных серозно-папиллярным раком. / Е.А. Ульрих, Э.Л. Нейштадт, Д.Р. Зельдович, А.Ф. Урманчеева // Материалы научно-практической конференции, посвященной 85-летию со дня основания ЦНИРРИ МЗ РФ. – СПб., 2003. – С. 233-234.
57. Урманчеева, А.Ф. Лекарственная терапия рака эндометрия. / А. Ф. Урманчеева // Практическая онкология. – 2002. – Т.5, №1. – С.41-51.
58. Урманчеева, А.Ф. Современная гормонотерапия рака эндометрия. / А.Ф. Урманчеева, Е.А. Ульрих, Г.И. Михайлюк // Сибирский онкологический журнал. Приложение – 2007. – С. 89-93.
59. Урманчеева, А.Ф. Серозно-папиллярный рак эндометрия (клинико-морфологические особенности. / Урманчеева А.Ф., Ульрих Е.А., Э.Л. Нейштадт и др. // Вопросы онкологии. – 2002. – Т. 48, № 6. – С. 679-683.
60. Халимбекова, Д.И. Мезонефроидный (светлоклеточный) рак женских половых органов (обзор литературы). / Д.И. Халимбекова, Е.А. Ульрих // Сибирский онкологический журнал. – 2014.–Т.54, №6. – С. 76-83.
61. Чернышова, А.Л. Иммуногистохимические критерии прогноза при раке эндометрия. / А.Л. Чернышова, Л.А. Коломиец, Н.В. Бочкарева и др. // Сибирский онкологический журнал. – 2010. – №1. – С. 79-84.
62. Шаповалов, Д.А. Выбор оперативного доступа и осложнения хирургического лечения рака тела матки. / Д.А. Шаповалов, В.М.

- Нечушкина, И.Г. Комаров, А.В. Налбандян // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2012. – Т 23, № 2.– С 45-51.
63. Шаповалов, Д.А. Селективная тазовая лимфаденэктомия при раке тела матки. / Д.А. Шаповалов, В.М. Нечушкина, И.Г. Комаров, А.В. Налбандян // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2012. – Т 23, № 1.– С 45-52.
64. Aalders, J. Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma: clinical and histopathologic study of 540 patients. / J. Aalders, V. Abeler, P. Kolstad et al. // Obstetrics and gynecology. – 1980. – Vol. 56, N 4. – P. 419–427.
65. Aghajanian, C. Phase II trial of bevacizumab in recurrent or persistent endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group study. / C. Aghajanian, MW. Sill, KM. Darcy et al. // Journal of clinical oncology. – 2011. – Vol. 29, N 16. – P. 2259-2265.
66. Alektiar, KM. Intravaginal high-doserate brachytherapy for Stage IB (FIGO Grade 1, 2) endometrial cancer. / KM. Alektiar, A. McKee, E. Venkatraman et al. // International journal of radiation oncology, biology, physics. – 2003. – 53. – P. 707–713.
67. Alhilli, MM. Risk-scoring system for the individualized prediction of lymphatic dissemination in patients with endometrioid endometrial cancer. / MM. Alhilli, KC. Podratz, SC. Dowdy et al. // Gynecologic oncology. – 2013. – Vol. 131, N 1. – P. 103-108
68. Amato, NA. Pelvic lymphadenectomy as an alternative to adjuvant radiotherapy in early stage endometrial cancer at high risk of recurrent lymphatic metastases (stage I). / NA. Amato, V. Partipilo, F. Mele et al. // Minerva ginecologica. – 2009. – Vol. 61, N 1. – P. 1-12.
69. Arimoto, T. Treatment with paclitaxel plus carboplatin, alone or with irradiation, of advanced or recurrent endometrial carcinoma. / T. Arimoto, S. Nakagawa, T. Yasugi et al. // Gynecologic oncology. – 2007. – Vol. 104, N 1. – P. 32-35.

70. ASTEC/EN.5 Study Group. Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis. // *Lancet*. – 2009. – Vol. 373(9658). – P. 137-146.
71. Bendifallah, S. Just how accurate are the major risk stratification systems for early-stage endometrial cancer? / S. Bendifallah, G. Canlorbe, P. Collinet et al. // *British journal of cancer*. – 2015. Feb 12.
72. Bogliolo, S. Current opinion on bevacizumab on endometrial cancer treatment. / S. Bogliolo, C. Cassani, B. Gardella et al. // *Expert opinion on biological therapy*. – 2015. – Vol.15, N 2. – P. 299-307.
73. Boran, N. A retrospective analysis of the diameter of metastatic lymph nodes in apparently early stage endometrial cancer. / N. Boran, D. Akdag, F. Halici et al. // *Tumori*. – 2008. – Vol. 94, N 5. – P. 681-685.
74. Bosse ,T. Substantial lymph-vascular space invasion (LVSI) is a significant risk factor for recurrence in endometrial cancer-A pooled analysis of PORTEC 1 and 2 trials. / T. Bosse, EE. Peters, CL. Creutzberg et al. // *European journal of cancer*. – 2015. – V. 51, N 13. – P. 1742-50.
75. Chen, CC. Comparison of clinical outcomes and toxicity in endometrial cancer patients treated with adjuvant intensity-modulated radiation therapy or conventional radiotherapy. / CC. Chen, L. Wang, CH. Lu, JC. Lin, JS. Jan // *Journal of the Formosan Medical Association*. – 2014. – V. 113, N 12. – P. 949-955.
76. Cho, H. A phase 2 trial of radiation therapy with concurrent paclitaxel chemotherapy after surgery in patients with high-risk endometrial cancer. A Korean Gynecologic Oncologic Group Study. / H. Cho, BH. Nam, SM. Kim et al. // *International journal of radiation oncology, biology, physics*. – 2014. – Vol. 90, N 1. – P. 140-146.
77. Choi, EC. Postoperative radiotherapy for endometrial cancer. / EC. Choi, JH. Kim, OB. Kim et al. // *Radiation oncology journal*. – 2012. – Vol. 30, N 3. – P. 108-116.

78. Colombo, N. ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer: Diagnosis, treatment and follow-up. / N. Colombo, C. Creutzberg, Amant et al. // *International journal of gynecological cancer*. – 2016. – V. 26, N. 1. – P. 2-30.
79. Colombo, N. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. / N. Colombo, E. Preti, F. Landoni et al. // *Annals of Oncology*. – 2013. – V. 24. – Suppl. 6. – P. 33-38.
80. Cox, JD. Toxicity of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European organization for research and treatment of cancer (EORTC). / JD. Cox, J. Stetz, TF. Pajak // *International journal of radiation oncology, biology, physics*. — 1995. — Vol. 31, N 5. — P. 1341—1346.
81. Cragun, JM. Retrospective analysis of selective lymphadenectomy in apparent early-stage endometrial cancer. / JM. Cragun, LJ. Havrilesky, B. Calingaert et al. // *Journal of clinical oncology*. – 2005. – vol. 23, N 16. P. 3668-3675.
82. Creasman, WT. Surgical pathologic patterns of endometrial cancer: a gynecologic oncology group. / WT. Creasman, CP. Morrow, DN. Bundy et al. // *Cancer*. – 1987. – 60. – P. 2035-2041.
83. Creasman, WT. Carcinoma of the Corpus Uteri. / WT. Creasman, F. Odicino, P. Maisonneuve et al. // *International journal of gynaecology and obstetrics*. – 2006. – Vol. 95 (suppl. 1). – S105—S143.
84. Creutzberg, CL. Fifteen-year radiotherapy outcomes of the randomized PORTEC-1 trial for endometrial carcinoma. / CL. Creutzberg, RA. Nout, M. Lybeert et al. // *International journal of radiation oncology, biology, physics*. – 2011. – Vol. 81, N 4. – P. 631-638.
85. Creutzberg, CL. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomized trial. PORTEC study group (Postoperative radiation therapy in endometrial carcinoma). / CL. Creutzberg, WL. van Putten, PC. Koper et al. // *Lancet*. – 2000. – 355. – P. 1404-1411.

86. De Boer, SM. Long-term bowel and bladder symptoms after pelvic radiotherapy or vaginal brachytherapy in the randomized portec-2 trial. / SM. De Boer, RA. Nout, H. Putter // Congress report. Third ESTRO Forum. – 2015. – P. 16-17.
87. Dewdney, SB. Evidence-based review of the utility of radiation therapy in the treatment of endometrial cancer. / SB. Dewdney, DG. Mutch // Women's Health. – 2010. – Vol. 6, N 5. – P. 695-704.
88. Dimopoulos, MA. Paclitaxel and cisplatin in advanced or recurrent carcinoma of the endometrium: long-term results of a phase II multicenter study. / MA. Dimopoulos, CA. Papadimitriou, V. Georgoulas et al. // Gynecologic oncology – 2000. – Vol. 78, N 1. – P. 52-57.
89. Ferraris, GA. Ki-67 Expression as a prognostic factor of outcome after adjuvant irradiation in Endometrial Carcinoma. / GA. Ferraris, MD. Vazquez, S. Bella et al. // Poster Viewing Abstracts. – 2014. – Vol. 90, N 1S, Suppl. 2713. – S493.
90. Fleming, GF. Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. / GF. Fleming, VL. Brunetto, D. Cella et al. // Journal of clinical oncology. – 2004. – Vol. 22, N 11. – P. 2159-2166.
91. Fleming, GF. Phase III randomized trial of doxorubicin + cisplatin versus doxorubicin + 24-h paclitaxel + filgrastim in endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. / GF. Fleming, VL. Filiaci, RC. Bentley et al. // Annals of Oncology. – 2004. – Vol. 15, N 8. – P. 1173-1178.
92. Fujimoto, T. Paraaortic lymphadenectomy may improve disease-related survival in patients with multipositive pelvic lymph node stage IIIc endometrial cancer. / T. Fujimoto, H. Nanjyo, A. Nakamura et al. // Gynecologic oncology. – 2007. – Vol. 107, N 2. – P. 253-259.
93. Garcia, AA. A phase II evaluation of weekly docetaxel in the treatment of recurrent or persistent endometrial carcinoma: a study by the Gynecologic

- Oncology Group. / AA. Garcia, JA. Blessing, S. Nolte et al. // Gynecologic oncology. – 2008. – Vol. 111, N 1. – P. 22-26.
94. Greven, KM. Is there a role for a brachytherapy vaginal cuff boost in the adjuvant management of patients with uterine-confined endometrial cancer? / KM. Greven, RB. D'Agostino, RM. Lanciano, BW. Corn // International journal of radiation oncology, biology, physics. – 1998.–V.42, N 1. – P.101-104.
95. Greven, K. Final analysis of RTOG 9708: Adjuvant postoperative irradiation combined with cisplatin/paclitaxel chemotherapy following surgery for patients with high-risk endometrial cancer./ K. Greven, K. Winter, K. Underhill et al. // Gynecologic oncology. – 2006. – V. 103. – P. 155-159.
96. Gynecologic Oncology Group. Carboplatin and Paclitaxel With or Without Cisplatin and Radiation Therapy in Treating Patients With Stage I, Stage II, Stage III, or Stage IVA Endometrial Cancer. [электронный ресурс]. 17.07.2009. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00942357>. (дата обращения 23.07.2015).
97. Gynecologic Oncology Group. Pelvic Radiation Therapy or Vaginal Implant Radiation Therapy, Paclitaxel, and Carboplatin in Treating Patients With High-Risk Stage I or Stage II Endometrial Cancer. [электронный ресурс]. 11.12.2008. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00807768>. (дата обращения 23.07.2015).
98. Harkenrider, MM. American Brachytherapy Task Group report: Adjuvant vaginal brachytherapy for early-stage endometrial cancer: A comprehensive review. / MM. Harkenrider, AM. Block, KM. Alektiar et al. // Brachytherapy. – 2017. – 16. – P. 95–108.
99. Havrilesky, LJ. Resection of lymph node metastases influences survival in stage IIIC endometrial cancer. / LJ. Havrilesky, JM. Cragun, B. Calingaert et al. // Gynecologic oncology. – 2005. – Vol. 99, N 3. – P. 689-695.
100. Hirahatake, K. A clinical and pathologic study on para-aortic lymph node metastasis in endometrial carcinoma. / K. Hirahatake, H. Hareyama, N. Sakuragi // Journal of surgical oncology. – 1997. – Vol. 65, N 2. – P. 82-87.

101. Hoekstra, AV. FIGO stage IIIC endometrial carcinoma: prognostic factors and outcomes. / AV. Hoekstra, RJ. Kim, W. Jr. Small et al. // Gynecologic oncology. – 2009. – Vol. 114, N 2. – P. 273-278.
102. Hogberg, T. Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer—results from two randomised studies. / T. Hogberg, M. Signorelli, CF. de Oliveira et al. // European journal of cancer. – 2010. – 46. – P. 2422-2431.
103. Homesley, H. A randomized phase III trial in advanced endometrial carcinoma of surgery and volume directed radiation followed by cisplatin and doxorubicin or with or without paclitaxel: A GOG study. / H. Homesley, V. Filiaci, SK. Gibbons et al. // Gynecologic oncology. – 2009. – V. 112, N 3. – P. 543-552.
104. Hoskin, P. The GEC-ESTRO Handbook of Brachytherapy. Part II: clinical practice. [электронный ресурс]. 25.04.2016. URL: <http://www.estro.org/search?q=GEC-ESTRO+Handbook+endometrial+cancer&type=Guideline>. (дата обращения 12.03.2017).
105. Hoskins, PJ. Paclitaxel and carboplatin, alone or with irradiation, in advanced or recurrent endometrial cancer: a phase II study. / PJ. Hoskins, KD. Swenerton, JA. Pike et al. // Journal of clinical oncology. – 2001. – Vol. 19, N 20. – P. 4048-4053.
106. Hwang, SM. Concurrent chemoradiation with paclitaxel in high-risk endometrial cancer patients after surgery: A Korean Gynecologic Oncology Group study. / SM. Hwang, DB. Chay, S. Kim et al. // Gynecologic oncology. – 2014. – Vol. 133, N 2. – P. 127, suppl. 140.
107. Jhingran, A. A prospective phase II study of chemoradiation followed by adjuvant chemotherapy for FIGO stage I–IIIA (1988) uterine papillary serous carcinoma of the endometrium. / A. Jhingran, LM. Ramondetta, DC. Bodurka et al. // Gynecologic oncology. – 2013. – 129. – P. 304-309.
108. Keys, HM. A Phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a

- Gynecologic Oncology Group Study. / HM. Keys, JA. Roberts, VL. Brunetto et al. // Gynecologic oncology. – 2004. – 92. – P. 744-751.
109. Kim, S. Patterns of failure after postoperative radiation therapy for Endometrial Carcinoma. / S. Kim, H. Wu, H. Lee et al. // Cancer research and treatment. – 2006. – Vol. 38, N 3. – P. 133-138.
110. Klopp, A. The role of postoperative radiation therapy for endometrial cancer: Executive Summary of an American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline. / A. Klopp, BD. Smith, K. Alektiar et al. // Practical radiation oncology. – 2014. – 4. P. 137-144.
111. Klopp, AH. Node-positive adenocarcinoma of the endometrium: Outcome and patterns of recurrence with and without external beam irradiation. / AH. Klopp, A. Jhingran, L. Ramondetta et al. // Gynecologic oncology. – 2009. – 115. – P. 6-11.
112. Kong, A. Adjuvant Radiotherapy for Stage I Endometrial Cancer: An Updated Cochrane Systematic Review and Meta-analysis. / A. Kong, N. Johnson, HC. Kitchener et al. // Journal of the National Cancer Institute. – 2012. – 104. – P. 1625-1634.
113. Kuoppala, T. Surgically staged high-risk endometrial cancer: randomized study of adjuvant radiotherapy alone vs. sequential chemo-radiotherapy. / T. Kuoppala, J. Mäenpää, E. Tomas et al. // Gynecologic oncology. – 2008. – 110. – P. 190-5.
114. Koyuncuoglu, M. Tumor budding and E-Cadherin expression in endometrial carcinoma: Are they prognostic factors in endometrial cancer? / M. Koyuncuoglu, E. Okyay, B. Saatli et al. // Gynecologic oncology – 2012. – 125. – P. 208-213.
115. Leiden University Medical Center. Randomized Trial of Radiation Therapy With or Without Chemotherapy for Endometrial Cancer (PORTEC-3). [электронный ресурс]. 11.12.2006. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00411138?term=PORTEC+3&rank=1> (дата обращения 23.07.2015).

116. Leslie, KK. Lapatinib and potential prognostic value of EGFR mutations in a Gynecologic Oncology Group phase II trial of persistent or recurrent endometrial cancer. / KK. Leslie, MW. Sill, HA. Lankes et al. // Gynecologic oncology. – 2012. – Vol. 127, N 2. – P. 345-50.
117. Lester-Coll, NH. Who benefits from chemoradiation in stage III-IVA endometrial cancer? An analysis of the National Cancer Data Base. / NH. Lester-Coll, HS. Park, CE. Rutter et al. // Gynecologic oncology – 2016. – V. 142, N 1. – P. 54-61.
118. Lian, J. Assessment of extended-field radiotherapy for stage IIIc endometrial cancer using three-dimensional conformal radiotherapy, intensity-modulated radiotherapy, and helical tomotherapy. / J. Lian, M. Mackenzie, K. Joseph et al.// International journal of radiation oncology, biology, physics. – 2008. – V. 70, N 3. – P. 935-943.
119. Lupe, K. Adjuvant paclitaxel and carboplatin chemotherapy with involved field radiation in advanced endometrial cancer: a sequential approach. / K. Lupe, J. Kwon, D. D'Souza et al. // International journal of radiation oncology, biology, physics. – 2007. – Vol. 67, N 1. – P. 110 – 116.
120. Lutman, CV. Pelvic lymph node count is an important prognostic variable for FIGO stage I and II endometrial carcinoma with high-risk histology. / CV. Lutman, LJ. Havrilesky, JM. Cragun et al. // Gynecologic oncology. – 2006, – Vol. 102, N 1. – P. 92-97.
121. Maggi, R. Adjuvant chemotherapy vs radiotherapy in high-risk endometrial carcinoma: Results of a randomised trial. / R. Maggi, A. Lissoni, F. Spina et al. // British journal of cancer. – 2006. – 95. – P. 266 – 271.
122. Mariani, A. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. / A. Mariani, SC. Dowdy, WA. Cliby et al. // Gynecologic oncology. – 2008. – 109. – P. 11-18.
123. Mariani, A. Efficacy of systematic lymphadenectomy and adjuvant radiotherapy in node-positive endometrial cancer patients. / A. Mariani, SC.

- Dowdy, WA. Cliby et al. // *Gynecologic oncology*. – 2006. – Vol. 101, N 2. – P. 200-208.
124. Martinez, AA. Improved outcome at 10 years for serous-papillary/clear cell or high-risk endometrial cancer patients treated by adjuvant high-dose whole abdomino-pelvic irradiation. / AA. Martinez, S. Weiner, K. Podratz et al. // *Gynecologic oncology*. – 2003. – Vol. 90, N 3. – P. 537 – 546.
125. Matsuura, M. Chemotherapy (CT) with radiotherapy versus CT alone for FIGO Stage IIIc endometrial cancer. / M. Matsuura, T. Suzuki, M. Morishita et al. // *European journal of gynaecological oncology*. – 2009. – Vol. 30, N 1 – P.40-44.
126. May, K. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. / K. May, A. Bryant, HO. Dickinson, S. Kehoe, J. Morrison // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2010. – Issue 1.
127. McBride, WG. Thalidomide and congenital abnormalities. / WG. McBride // *The Lancet*. – 1961. – V. 278, N. 7216. P. 1358 (Letters to the Editor).
128. McMeekin, DS. A phase II trial of thalidomide in patients with refractory endometrial cancer and correlation with angiogenesis biomarkers: a Gynecologic Oncology Group study. / DS. McMeekin, MW. Sill, D. Benbrook et al // *Gynecologic oncology*. – 2007. – Vol. 105, N 2. – P. 508-516.
129. Miao, JW. High-risk endometrial cancer may be benefit from adjuvant radiotherapy plus chemotherapy. / JW. Miao, XH. Deng, J. Chin et al. // *Cancer Research*. – 2012. – Vol. 24, N 4. – P. 332-339.
130. Milgrom, SA. Postoperative external beam radiation therapy and concurrent cisplatin followed by carboplatin/paclitaxel for stage III (FIGO 2009) endometrial cancer. / SA. Milgrom, MA. Kollmeier, NR. Abu-Rustum et al. // *Gynecologic oncology*. – 2013, Vol. 130. – P. 436-440.
131. Miller, D. Randomized phase III noninferiority trial of first line chemotherapy for metastatic or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. / D. Miller, V. Filiaci, G. Fleming et al. // *Gynecologic oncology*. – 2012. – V. 125. – P. 771-773.

132. Morrow, CP. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. / CP. Morrow, BN. Bundy, RJ. Kurman et al. // Gynecologic oncology. – 1991. – 40. – P. 55-65.
133. Mundt, AJ. Surgery and postoperative radiation therapy in FIGO stage IIIc endometrial carcinoma. / AJ. Mundt, KT. Murphy, J. Rotmensch et al. // International journal of radiation oncology, biology, physics. – 2001. – Vol. 50, N. 5, P. 1154–1160.
134. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines In Oncology Uterine Neoplasms. Version 2.2015. 2015. Системн. требования: Acrobat Reader. Огранич.: требуется бесплатная регистрация. URL: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/uterine.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf) (дата обращения 23.07.2015)
135. Nomura, H. Randomized phase II study comparing docetaxel plus cisplatin, docetaxel plus carboplatin, and paclitaxel plus carboplatin in patients with advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Japanese Gynecologic Oncology Group study (JGOG2041). / H. Nomura, D. Aoki, F. Takahashi et al. // Annals of oncology. – 2011. – Vol. 22, N 3. – P. 636-642.
136. Nout, RA. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomized trial. / RA, Nout, VT, Smit, H. Putter et al. // Lancet. – 2010. – 375. – P. 816–823.
137. Park, HJ. The benefit of adjuvant chemotherapy combined with postoperative radiotherapy for endometrial cancer: a meta-analysis. / HJ. Park, EJ. Nama, S. Kim et al. // European journal of obstetrics, gynecology and reproductive biology. – 2013. – 170. – P. 39-44.
138. Pectasides, D. Carboplatin and paclitaxel in advanced or metastatic endometrial cancer. / D. Pectasides, N. Xiros, G. Papaxoinis et al. // Gynecologic oncology. – 2008. – Vol. 109, N 2. P. 250-254.

139. Randall, ME. Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. / ME. Randall, VL. Filiaci, H. Muss et al. // Journal of clinical oncology. – 2006. – 24. – P. 36-44.
140. Randall, ME. Role of intracavitary cuff boost after adjuvant external irradiation in early endometrial carcinoma. / ME. Randall, J. Wilder, K. Greven, M. Raben // International journal of radiation oncology, biology, physics. – 1990. – V. 19, N 1. – P. 49-54.
141. Rossi, PJ. Adjuvant brachytherapy removes survival disadvantage of local disease extension in stage IIIC endometrial cancer: a SEER registry analysis. / PJ. Rossi, AB. Jani, IR. Horowitz, PA. Johnstone // International journal of radiation oncology, biology, physics. – 2008. – V. 70, N 1. – P. 134-138.
142. Secord, AA. A multicenter evaluation of sequential multimodality therapy and clinical outcome for the treatment of advanced endometrial cancer. / AA. Secord, LJ. Havrilesky, DM. O'Malley et al. // Gynecologic oncology. – 2009. – 114. – P. 442-447.
143. Secord, AA. A multicenter evaluation of adjuvant therapy in women with optimally resected stage IIIC endometrial cancer. / AA. Secord, MA. Geller, G. Broadwater et al. // Gynecologic oncology. – 2013. – 128. – P. 65-70.
144. Schink, JC. Tumor size in endometrial cancer. / JC. Schink, AW. Rademaker, DS. Miller, JR. Lurain // Cancer. – 1991. – 67. – P. 2791-2794.
145. Schwab, CL. Neratinib shows efficacy in the treatment of Her2/neu amplified uterine serous carcinoma in vitro and in vivo. / CL. Schwab, DP. English, DN. Roque et al. // Gynecologic oncology. – 2014. – 135. – P. 142-148.
146. Shaeffer, DT. Adjuvant radiotherapy in Endometrial carcinoma. / DT. Shaeffer, ME. Randall // The Oncologist. – 2005. – 10. – P. 623-631.
147. Siegel, R. Cancer statistics, 2016. / R. Siegel, D. Naishadham, A. Jemal // CA: a cancer journal of clinicians. – 2016. – Vol. 66, N 1. – P. 7 – 30.
148. Singh, M. Cadherins, catenins and cell cycle regulators: impact on survival in a Gynecologic Oncology Group phase II endometrial cancer trial. / M. Singh,

- KM. Darcy, WE. Brady et al. // Gynecologic oncology. – 2011. – Vol. 123, N 2. – P. 320-328.
149. Slomovitz, BM. Phase II Study of Everolimus and Letrozole in Patients With Recurrent Endometrial Carcinoma. / BM. Slomovitz, Y. Jiang, MS. Yates et al. // Journal of clinical oncology. – 2015.
150. Small WJ, Mundt AJ. Consensus Guidelines for the Delineation of the CTV in the Postoperative Pelvic Radiotherapy of Endometrial and Cervical Cancer. [электронный ресурс]. / ACRIN, ESTRO, GOG, NCIC, RTOG GYN group. 2014. Системн. требования: Acrobat Reader. URL: <http://radio-oncology.com/vracham/atlas-y-konturirovaniya> (дата обращения 23.07.2015).
151. Sorbe, B. Intravaginal brachytherapy in FIGO stage I low-risk endometrial cancer: a controlled randomized study. / B. Sorbe, B. Nordstrom, J. Maenpaa et al. // International journal of gynecological cancer. – 2009. – 19. – P. 873-878.
152. Sovak, MA. Paclitaxel and carboplatin in the adjuvant treatment of patients with high-risk stage III and IV endometrial cancer: a retrospective study. / MA. Sovak, ML. Hensley, J. Dupont et al. // Gynecologic oncology. – 2006. – Vol. 103, N 2. – P. 451-457.
153. Susumu, N. Randomized phase III trial of pelvic radiotherapy versus cisplatinbased combined chemotherapy in patients with intermediate-and high-risk endometrial cancer: A Japanese Gynecologic Oncology Group study. / N. Susumu, S. Saga, Y. Udagawa et al. // Gynecologic oncology. – 2008. – 108. – P. 226-233.
154. Sutton, G. Whole abdominal radiotherapy in the adjuvant treatment of patients with stage III and IV endometrial cancer: A Gynecologic Oncology Group study. / G. Sutton, JH. Axelrod, BN. Bundy et al. // Gynecologic oncology. – 2005. – 97. – P. 755-763.
155. Tewari, KS. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. / KS. Tewari, W. Sill, HJ. Long et al. // The New England journal of medicine. – 2014. – V. 370, N 8. – P. 734-743.

156. Todo, Y. A validation study of the new revised FIGO staging system to estimate prognosis for patients with stage IIIC endometrial cancer. / Y. Todo, H. Kato, S. Minobe et al. // *Gynecologic oncology*. – 2011. – Vol. 121, N 1. – P. 126-130.
157. Tornos, C. Aggressive stage I grade 1 endometrial carcinoma. / C. Tornos, EG. Silva, A. el-Naggar, et al. // *Cancer*. – 1992. – Vol. 70, N 4. – P. 790-798.
158. Tsoref, D. Phase II study of oral ridaforolimus in women with recurrent or metastatic endometrial cancer. / D. Tsoref, S. Welch, S. Lau et al. // *Gynecologic oncology*. – 2014. – Vol. 135, N 2. – P. 184-189.
159. Wahl, AF. Loss of normal p53 function confers sensitization to Taxol by increasing G2/M arrest and apoptosis. / AF. Wahl, KL. Donaldson, C. Fairchild et al. // *Nature medicine*. – 1996. – Vol. 2, N 1. – P. 72-79.
160. Wen, Q. Concomitant paclitaxel plus carboplatin and radiotherapy for high-risk or advanced endometrial cancer. / Q. Wen, Z. Shao, Z. Yang et al. // *International journal of gynecological cancer*. – 2013. – Vol. 23, N 4. – P. 685-689.
161. Watari, H. Cyr61, a member of ccn (connective tissue growth factor/cysteine-rich 61/nephroblastoma overexpressed) family, predicts survival of patients with endometrial cancer of endometrioid subtype. / H. Watari, Y. Xiong, MK. Hassan et al. // *Gynecologic oncology*. – 2009. – 112. – P. 229-234.