

ВЫБОР АДЬЮВАНТНОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ТЕЛА МАТКИ I СТАДИИ

Алена Леонидовна ЧЕРНЫШОВА^{1,2}, Жанна Александровна СТАРЦЕВА¹,
Алена Александровна ЗАТОЛОКИНА¹

¹ ФГБУ НИИ онкологии СО РАМН
634050, г. Томск, пер. Кооперативный, 5

² ФГБОУ ВПО Национальный исследовательский Томский политехнический университет
634050, г. Томск, пр. Ленина, 30

Несмотря на большое число проведенных исследований, в том числе рандомизированных, показания к назначению адьювантной лучевой терапии при раке тела матки ранних стадий остаются предметом дискуссий. Результаты вышеперечисленных исследований показали необходимость поиска новых критериев прогноза течения рака тела матки, а также создания математических моделей для определения степени риска рецидивирования и прогнозирования течения заболевания, особенно на ранних стадиях. Проанализированы данные современной литературы и результаты собственных исследований, посвященные поиску новых критериев прогноза течения рака тела матки с целью оптимизации выбора объема комбинированного лечения у больных с I стадией заболевания.

Ключевые слова: рак тела матки, комбинированное лечение, адьювантная терапия, лучевая терапия.

Рак тела матки (РТМ) занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости среди злокачественных опухолей женских половых органов и остается одной из самых актуальных проблем в онкогинекологии. За период с 2005 по 2011 г. в РФ абсолютное число вновь выявленных больных РТМ увеличилось на 16,5 %. При этом в структуре заболеваемости женщин злокачественными новообразованиями его доля составила 7,3 %, занимая 2-е место в возрастной группе 55–69 лет (9,7 %) и 3-е место в возрастной группе 40–54 года (8,9 %) [6, 11, 12]. Более чем у 70 % больных РТМ диагностируется в I клинической стадии, когда процесс ограничен телом матки. Распространение на шейку матки (II клиническая стадия) обнаруживается у 18 % больных, а внеорганный распространение – у 12 % пациенток с III–IV стадиями [5, 6]. Исследования закономерностей возникновения и развития опухоли эндометрия, а также анализ причин развития рецидивов и метастазов рака эндометрия показали, что результаты лечения могут широко варьировать даже в пределах одной клинической стадии заболевания в зависимости от факторов риска. Данное обстоятельство определило агрессивность

лечебной тактики у больных раком тела матки I стадии: расширение хирургического вмешательства на лимфатических путях, а также использование различных вариантов лучевой терапии в адьювантном режиме [3, 4].

По данным литературы, хирургический метод, бесспорно, является основным методом лечения РТМ. В то же время мнение об объеме вмешательства до сих пор неоднозначно: в каких случаях можно ограничиться простой экстирпацией матки с придатками, а в каких необходимо расширение объема оперативного вмешательства на лимфатических путях до выполнения тазовой и поясничной лимфодиссекции [4, 6]. При этом в случае расширения объема оперативного вмешательства онкогинекологам приходится решать два аспекта этой проблемы: целесообразность удаления лимфатического коллектора и техническая возможность осуществления расширенного объема у соматически отягощенного контингента больных РТМ. Однако большинству больных после операции проводят адьювантную терапию. По данным Международной федерации акушеров и гинекологов (FIGO), выбор дальнейшего адьювантного лечения, как правило, определяет-

Чернышова А.Л. – д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения гинекологии, инженер,
e-mail: alacher@list.ru

Старцева Ж.А. – д.м.н., руководитель отделения радиологии

Затолокина А.А. – заочный аспирант отделения радиологии

ся различными клинико-морфологическими факторами и объемом проведенного хирургического лечения. В этой связи остается неизученным вопрос о выборе наиболее значимых прогностических критериев течения рака тела матки с учетом сформированных групп риска [8, 10].

Анализируя данные о частоте местных рецидивов первичной опухоли (10–15 %), регионарных и отдаленных метастазов (12–27 %), которые являются основными причинами летальности от рака данной локализации, необходимо констатировать, что возможности лучевой терапии в лечении РТМ еще не полностью реализованы [6]. Внедрение в клиническую практику новых методик лучевой диагностики и морфологического исследования послеоперационного материала позволяет говорить о возможности оптимизации показаний к назначению адъювантного курса лучевой терапии [3, 14].

Больные раком тела матки I стадии представляют весьма разнородную группу, отличающуюся по морфологической структуре, глубине инвазии в миометрий, форме роста, потенции к лимфогенному и гематогенному метастазированию и, соответственно, прогнозу заболевания. В связи с этим целесообразно деление по прогностическим критериям на группы низкого, промежуточного и высокого риска больных РТМ I стадии. В исследованиях Е.Г. Новиковой с соавт. [6] выявлена зависимость частоты и характера рецидивов, а также показателей выживаемости у больных РТМ в зависимости от группы риска. Авторами показано, что у больных РТМ в группе с низким риском рецидивов не наблюдалось, в то время как у пациенток с промежуточным и высоким риском рецидивы диагностировались в 6,1 и 16,3 % случаев соответственно, аналогичная тенденция наблюдалась по показателю общей выживаемости. Соответственно, объем комбинированного лечения должен зависеть от группы риска, что вызывает необходимость индивидуализации выбора объема адъювантного лечения после проведения этапа хирургического лечения и уточнения стадии заболевания [6].

В настоящее время опубликован ряд рекомендаций ведущих онкологических сообществ по проведению адъювантного лечения РТМ I стадии. Адъювантной лучевой терапии при РТМ посвящен целый ряд рандомизированных исследований [13, 16, 18]. Несмотря на это, рекомендации по ее проведению основаны преимущественно на клиническом опыте, а не на доступной доказательной базе. Так, согласно рекомендациям NCCN [18], четко определено, что адъювантная дистанционная лучевая терапия на область малого таза может проводиться при умеренно-диффе-

ренцированных формах РТМ IA стадии, сочетанная адъювантная лучевая терапия с облучением поясничных лимфатических узлов и химиотерапией – при РТМ I–II стадий низкой степени дифференцировки без инвазии миометрия [18]. По данным Европейского общества медицинской онкологии, при РТМ IA G1-G2 достаточно провести оперативное вмешательство и в дальнейшем осуществлять наблюдение больной в динамике. При IA G3 опухолевого процесса может быть рекомендовано либо наблюдение в динамике, либо курс внутрисполостной лучевой терапии. Курс дистанционной лучевой терапии на область малого таза или адъювантной полихимиотерапии могут быть назначены при наличии неблагоприятных факторов прогноза заболевания. При РТМ IB G1-G2 рекомендуется наблюдение или курс внутрисполостной лучевой терапии (при неблагоприятных факторах прогноза – дистанционной лучевой терапии малого таза и/или адъювантной химиотерапии), при IB G3 – дистанционная лучевая терапия на область малого таза (при неблагоприятных факторах – адъювантная химиотерапия) [18].

Анализ данных различных исследований (PORTEC-1, GOG 99 и ASTEC/EN.5) за последние десять лет показал, что у больных раком тела матки I стадии после простой экстирпации матки с придатками, проведение адъювантной лучевой терапии на область малого таза приводит к снижению числа местнораспространенных рецидивов и регионарных метастазов на 10 %, не влияя на продолжительность жизни, но сопровождается статистически значимым повышением частоты осложнений лечения (на 25 %) по сравнению с больными, которым лучевая терапия не проводилась [16]. Также отмечена тенденция к уменьшению 5-летней общей выживаемости у больных с высоким и промежуточным риском, получавших дистанционное облучение малого таза (85 % по сравнению с 81 %), тогда как 10-летняя выживаемость в этой группе была значимо выше (73 % по сравнению с 66 %) [19].

Аналогичные результаты показали и исследования MRC ASTEC (A study in the Treatment of Endometrial Cancer), ASTEC/EN 5, посвященные анализу влияния увеличения объема оперативного вмешательства до тазовой лимфаденэктомии и адъювантной дистанционной лучевой терапии на выживаемость больных РТМ, в которых не было выявлено статистически значимых различий 5-летней общей (84 % в обеих группах) и безрецидивной (85,3 % по сравнению с 84,7 %) выживаемости у больных РТМ с адъювантной лучевой терапией и без нее соответственно, однако при этом доказано увеличение частоты как ранних

(на 30 %), так и поздних (на 16 %) лучевых осложнений [13]. Кроме того, данные исследования показали, что выживаемость не зависела как от группы риска прогрессирования, так и от объема проводимого хирургического вмешательства [15].

Результаты мета-анализа 7 рандомизированных исследований, которые были завершены в 2007 г., показали, что дистанционное облучение малого таза в адъювантном режиме у больных раком тела матки снижает выживаемость у больных с низким риском прогрессирования (отношение шансов ОШ 0,71; 95% доверительный интервал ДИ 0,52–0,96) не влияет на общую выживаемость больных при промежуточном риске (ОШ 0,97; 95 % ДИ 0,69–1,35), тогда как при высоком риске прогрессирования отмечается статистически значимое увеличение общей 5-летней выживаемости (ОР 1,76; 95 % ДИ 1,07–2,89) [15]. Помимо этого дистанционная лучевая терапия области малого таза меняет характер прогрессирования РТМ, значимо повышая риск отдаленных метастазов (ОШ 1,58; 95 % ДИ 1,07–2,35) [17].

Самое продолжительное исследование, в котором проведен анализ 21-летнего наблюдения за больными РТМ, получившими комбинированное лечение, показало, что статистически значимых различий общей (ОШ 1,12; ДИ 0,95–1,33) и безрецидивной (ОШ 0,88; ДИ 0,55–1,40) выживаемости между группами сочетанной и внутриполостной лучевой терапии не выявлено. При этом дистанционное облучение малого таза статистически значимо снижало риск рецидива и региональных метастазов ($p < 0,01$) и повышало риск смертности (ОШ 1,36; 95% ДИ 1,06–1,76).

По данным В.М. Нечушкиной с соавт. [4, 5], после комбинированного лечения пациенток с РТМ IA стадии, получавших послеоперационную лучевую терапию (дистанционную или сочетанную с внутриполостным компонентом), 10-летняя общая выживаемость была ниже, чем у больных без нее ($45,5 \pm 15,0$ и $87,4 \pm 2,5$ % соответственно). Напротив, статистически значимое повышение 10-летней общей выживаемости получено у больных после адъювантной лучевой терапии при РТМ IC стадии ($70,0 \pm 4,2$ и $54,3 \pm 9,1$ %, $p = 0,035$).

Результаты вышеперечисленных исследований показали необходимость поиска новых критериев прогноза течения РТМ, а также создания математических моделей для определения степени риска рецидивирования и прогнозирования течения заболевания, особенно для больных ранних стадий. На сегодняшний день в литературе имеются многочисленные данные по изучению возможных критериев прогнозирования течения рака эндометрия [7, 9, 21]. При этом отсутствует

систематизация и единый алгоритм определения объема адъювантного лечения у больных РТМ I стадии.

При рассмотрении проблемы гормонального канцерогенеза, эндокринного контроля стимуляции и торможения роста новообразований можно с уверенностью констатировать, что для понимания механизмов опухолеобразования необходимо изучение особенностей функционирования местной эндокринной системы, взаимодействия и взаимопревращения биогенных аминов и пептидных гормонов с гормонами стероидного ряда и энергетического обмена. Понимание этих механизмов способствует расширению спектра прогностических факторов, определяющих течение заболевания после комбинированного лечения. В этом плане наибольший интерес представляет изучение клинических, гормональных и морфологических критериев [1, 2, 10]. Учитывая, что рак эндометрия является опухолью со сложным механизмом злокачественной трансформации эпителия матки, в возникновении которого играют роль эндокринно-обменные нарушения, обусловленные поражением нейрогуморальных систем, ответственных за корреляцию между различными органами репродуктивной и эндокринной систем, безусловно, актуальным является изучение различных гормонально-метаболических факторов [9].

В проведенных ранее исследованиях было доказано, что раннее менархе, нарушение овуляции, хроническая гиперэстрогемия, бесплодие, поздний возраст менопаузы, миома матки в сочетании с такими метаболическими нарушениями, как ожирение, гиперлипидемия, гиперинсулинемия, сахарный диабет, значительно ухудшают прогноз течения РТМ после проведенного лечения [2, 10]. Метаболические нарушения существенно повышают риск рецидивов и смертности у больных РТМ, что связано с угнетением иммунологической реактивности, противоопухолевой резистентности, влиянием на процессы ангиогенеза и метастазирования, а также с индукцией дополнительной, ассоциированной с нарушением углеводного и липидного обменов, коморбидности, включая сердечно-сосудистую и почечную патологию [10]. Это связано со способностью эндокринной системы оказывать влияние на такие процессы, как инвазия и метастазирование (в отношении как их стимуляции, так и ограничения).

Кроме того, значимыми критериями в оценке онкологического прогноза течения у больных РТМ являются данные морфологического исследования операционного материала, прежде всего степень дифференцировки опухоли, глубина

инвазии в миометрий, наличие распространения опухоли на цервикальный канал, наличие метастазов в подвздошно-тазовые лимфатические узлы. При этом не менее важным моментом в изучении механизмов как злокачественной трансформации клеток, так и биологического поведения уже возникшей опухоли играет ряд биологических маркеров, определяемых иммуногистохимическим методом [9, 10]. Ввиду того, что матка представляет собой гормонально-зависимый орган и клетки эндометрия имеют рецепторы, посредством которых реализуется гормональное воздействие, актуальным является изучение рецепторного аппарата ткани к эстрогену и прогестерону.

Кроме того, одним из показателей агрессивности опухолевого процесса служит клеточная пролиферация, которая может быть оценена с помощью митотического индекса и процентного содержания Ki-67-позитивных ядер. Баланс пролиферативных процессов, дифференциации и апоптоза является ключевым в нормальном функционировании клеток. В основе злокачественной трансформации клеток лежит активация единичных или множественных клеточных онкогенов или генов-супрессоров [8]. Bcl-2 – достаточно мощный антиапоптотический белок, локализующийся в митохондриях [7], его функциональный антагонист белок p53 играет ключевую роль в канцерогенезе и является продуктом гена-супрессора, регулирующего прохождение клетки по клеточному циклу и апоптоз; при необходимости репарации ДНК он тормозит пролиферацию клеток [10]. Мутации p53 и экспрессия bcl-2 играют важную роль в патогенезе опухолевого роста, ассоциированы с агрессивностью клинического течения заболевания и с устойчивостью опухоли к химио- и лучевой терапии [9]. По данным ряда исследований установлено, что мутантный белок p53 накапливается в ядрах и чаще всего выявляется при серозных аденокарциномах эндометрия [10], а при раке I типа (эндометриоидные карциномы) обнаруживается достаточно редко [1].

Кроме того, известно, что к основным проявлениям злокачественного роста относятся неограниченный инвазивный рост и метастазирование. Неоангиогенез (процесс формирования новых сосудов) – важнейшее патогенетическое звено, поддерживающее эти свойства опухолей [10]. Результаты изучения плотности микрососудов CD31 показывают, что у больных РТМ она зависит от степени дифференцировки опухоли, распространенности и глубины ее инвазии, от стадии опухолевого процесса, при этом по мере увеличения размеров опухоли и снижении дифференцировки аденокарциномы величина данного показателя, как правило, увеличивается.

Таким образом, определить риск возникновения рецидива, развития метастазов и исход онкологического заболевания можно по степени развития кровеносных сосудов в опухоли, что бесспорно является одним из важнейших прогностических факторов.

Известно, что при РТМ часто встречаются микросателлитные нестабильности и мутации онкосупрессорного гена PTEN [9], которые относятся к наиболее ранним генетическим повреждениям при эндометриальной карциноме, но наиболее типичны для эндометриоидных карцином [9, 20]. У больных РТМ частота встречаемости экспрессии PTEN зависит от степени дифференцировки опухоли, от стадии опухолевого процесса, от распространенности и глубины инвазии опухоли, причем, как правило, коррелирует с наличием метаболических нарушений.

Таким образом, несмотря на многочисленные публикации по данной проблеме, не решены вопросы относительно адекватного объема лечения РТМ I стадии, в том числе роли адъювантной лучевой терапии. В настоящее время весьма сложной и до конца не решенной задачей остается отбор больных для проведения послеоперационной лучевой терапии и выбор оптимального объема облучения у больных РТМ. Показания к проведению и выбору объема послеоперационной лучевой терапии, несомненно, должны быть составлены с учетом факторов прогноза течения РТМ, что в итоге обеспечивает адекватный объем лечения. Стремясь к максимальному контролю над опухолью и достижению высоких показателей выживаемости, необходимо учитывать риск возможных лучевых осложнений, а также показателей качества жизни пациенток после облучения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Берштейн, Л.М. Онкоэндокринология: традиции, современность и перспективы. СПб.: Наука, 2004. 340 с.
2. Кондакова И.В., Спирина Л.В., Шашова Е.Е. и др. Активность протеасом в опухолях женской репродуктивной системы // Биоорг. химия. 2012. 38. (1). 106–110.
3. Крикунова Л.И. Лучевая терапия рака матки // Практич. онкология. 2004. 5. (1). 33–40.
4. Нечушкина В.М., Морхов К.Ю., Кузнецов В.В. Адъювантная лучевая терапия при раке тела матки ранних стадий // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2012. 23. (4). 33–40.
5. Нечушкина В.М., Морхов К.Ю., Кузнецов В.В. Комбинированное лечение рака тела матки ранних стадий // Сиб. онкологич. журн. 2013. (3). 70–74.
6. Новикова Е.Г., Бойко А.В., Дунаева Е.А. и др. Оправдано ли «агрессивное» лечение у больных

раком тела матки I стадии // Сиб. онкологич. журн. 2007. (Прил. 1). 69–76.

7. Спирина Л.В., Кондакова И.В., Усынин Е.А. и др. Активность протеасом в тканях злокачественных опухолей различных локализаций // Сиб. онкологич. журн. 2009. (5). 31–36.

8. Спирина Л.В., Кондакова И.В., Усынин Е.А. и др. Активность протеасом и содержание ростовых факторов при раке почки, мочевого пузыря и эндометрии // Рос. онкологич. журн. 2010. (1). 23–25.

9. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Бочкарева О.Н., Асадчикова О.Н. Метаболический синдром, взаимосвязь с процессами канцерогенеза эндометрия // Сиб. онкологич. журн. 2008. (5). 68–74.

10. Чернышова А.Л. Прогноз и особенности клинического течения рака эндометрия на фоне метаболического синдрома: дис. ... д-ра мед. наук, Томск, 2009.

11. Чойнзонов Е.Л., Писарева Л.Ф., Чердынцева Н.В. и др. Заболеваемость злокачественными новообразованиями в регионе Сибири и Дальнего Востока. Состояние онкологической службы и пути ее улучшения // Бюл. СО РАМН. 2004. (2). 41–47.

12. Чойнзонов Е.Л., Писарева Л.Ф., Жуйкова Л.Д. Злокачественные новообразования в Томской области в 2004–2009 гг. Оценка качества диагностики // Сиб. онкологич. журн. 2011. (3). 29–34.

13. ASTEC/EN.5 Study Group, Blake P., Swart A.M. et al. Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRCASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis // Lancet. 2009. 373. (9658). 137–146.

14. Creasman W.T., Odicino F., Maisonneuve P. et al. Carcinoma of the corpus uteri // Int. J. Gynaecol. Obstet. 2006. 95. (Suppl. 1). S105–S143.

15. Johnson N., Cornes P. Survival and recurrent disease after postoperative radiotherapy for early endometrial cancer: systematic review and meta-analysis // BJOG. 2007. 114. (11). 1313–1320.

16. Keys H.M., Roberts J.A., Brunetto V.L. et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study // Gynecol. Oncol. 2004. 92. (3). 744–751.

17. Lindemann K., Onsrud M., Kristensen G.B. et al. Survival after radiation therapy for early stage endometrial carcinoma: the Oslo study revisited after up to 43 years of follow-up // J. Clin. Oncol. 2012. 30. (Suppl.). ID 5008.

18. NCCN Clinical Practice Guidelines In Oncology Uterine Neoplasms. Version 3.2012 [Электронный ресурс] URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf (дата обращения: 01.10.12).

19. Nout R.A., Smit V., Putter H. et al. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial // Lancet. 2010. 375. (9717). 816–823.

20. Spirina L.V., Yunusova N.V., Kondakova I.V. et al. Association of growth factors, HIF-1 and NF-kB expression with proteasomes in endometrial cancer // Mol. Biol. Rep. 2012. 39. (9). 8655–8662.

21. Straughn J.M., Huh W.K., Orr J.W. Jr. et al. Stage IC adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of surgically staged patients with and without adjuvant radiation therapy // Gynecol. Oncol. 2003. 89. (2). 295–300.

CHOICE OF ADJUVANT RADIATION THERAPY IN PATIENTS WITH STAGE I ENDOMETRIAL CANCER

**Alyona Leonidovna CHERNYSHOVA^{1,2}, Zhanna Aleksandrovna STARTSEVA¹,
Alyona Aleksandrovna ZATOLOKINA¹**

¹ *Institute for Oncology of SB RAMS
634050, Tomsk, Kooperativny lane, 5*

² *Tomsk Polytechnic University
634050, Tomsk, Lenin av., 30*

Despite the large number of studies including randomized trials, adjuvant radiation therapy for patients with early stage endometrial cancer is still controversial. The results of the above studies have shown the need for new prognostic factors for endometrial cancer as well as creation of the mathematical models to determine the risk of recurrence especially for patients with early stage cancer. The data from the current literature and results of our studies dedicated to finding new criteria for prognosis of endometrial cancer with the aim to choose the appropriate treatment for stage I endometrial cancer have been analyzed.

Key words: endometrial cancer, combined modality treatment, adjuvant therapy, radiation therapy.

Chernyshova A.L. – doctor of medical sciences, leading researcher, engineer, e-mail: alacher@list.ru

Startseva Zh.A. – doctor of medical sciences, head of radiology department

Zatolokina A.A. – postgraduate student of radiology department