

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ РАКА ТЕЛА МАТКИ

Цитирование: Хохлова С. В., Давыдова И. Ю., Коломиец Л. А., Кравец О. А., Крикунова Л. И., Кузнецов В. В. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака тела матки // Злокачественные опухоли. – 2015. – №. 4, спецвыпуск. – С. 151–161.

DOI: 10.18027/2224-5057-2015-4s-151-161

Ключевые слова: рак тела матки, синдром Линча, химиотерапия, CA-125, гормонотерапия.

Рак тела матки (РТМ) – самая часто встречающаяся злокачественная опухоль женских половых органов в развитых странах и вторая по частоте после рака шейки матки злокачественная опухоль женских половых органов в мире. Выделяют два патогенетических типа РТМ.

I тип (более частый). Заболевание развивается обычно в более молодом возрасте на фоне длительной гиперэстрогении и гиперплазии эндометрия. У больных РТМ I патогенетического типа часто наблюдаются ожирение, сахарный диабет или гипертоническая болезнь, возможны эстрогенсекретирующие опухоли яичников или синдром склерокистозных яичников. Опухоли I патогенетического варианта, как правило, высокодифференцированные, имеют более благоприятный прогноз. Характерна высокая эффективность прогестагенов.

II тип. Опухоли эндометрия обычно низкодифференцированные, имеют менее благоприятный прогноз. Прогестагены малоэффективны. Опухоли II патогенетического типа возникают в более позднем возрасте, в отсутствие гиперэстрогении, на фоне атрофии эндометрия.

Примерно у 80% больных РТМ диагностируют эндометриоидную аденокарциному. Примерно в 5% случаев РТМ ассоциирован с наследственными синдромами, в частности с синдромом Линча.

ДИАГНОСТИКА

Минимальный объем обследования

- Физикальное, в том числе гинекологическое, исследование;
- аспирационная биопсия эндометрия или раздельное диагностическое выскабливание матки;
- УЗИ брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства;

- общий анализ и биохимическое исследование крови, общий анализ мочи, коагулограмма, ЭКГ;
- рентгенография органов грудной клетки;
- определение уровня СА-125 в сыворотке.

При необходимости выполняют:

- гистероскопию;
- кольпоскопию;
- цистоскопию;
- ректороманоскопию;
- экскреторную урографию;
- сцинтиграфию костей.

Оптимальный объем обследования

- МРТ малого таза (МРТ информативнее КТ при оценке глубины инвазии и перехода опухоли на шейку матки; точность определения глубины инвазии с помощью МРТ составляет 71-97%);
- КТ малого таза и брюшинного пространства (при выявлении метастазов в лимфатических узлах информативность КТ и МРТ одинакова);
- позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ).

Диагноз устанавливают при аспирационной биопсии эндометрия, раздельном диагностическом выскабливании матки с гистероскопией или без нее на основании гистологического заключения с обязательным указанием **гистологического типа и степени дифференцировки опухоли**. Морфологическая классификация РТМ представлена ниже.

СТАДИРОВАНИЕ

Стадию РТМ определяют по результатам интраоперационной ревизии и результатов послеоперационного гистологического исследования с помощью классификации TNM (UICC, 7-й пересмотр, 2009 г.) или FIGO (2009 г.) (табл. 1).

Морфологическая классификация эпителиальных опухолей тела матки (ВОЗ, 2014 г.).

- Эндометриальная карцинома
 - Вариант с плоскоклеточной метаплазией
 - Виллогландулярный вариант
 - Секреторный вариант
- Муцинозная аденокарцинома
- Серозная эндометриальная интраэпителиальная карцинома
- Серозная карцинома

- Нейроэндокринные опухоли
 - Высокодифференцированная опухоль
 - Карциноидная опухоль
 - Низкодифференцированная карцинома
 - Мелкоклеточная нейроэндокринная карцинома
 - Крупноклеточная нейроэндокринная карцинома
- Светлоклеточная карцинома
- Смешанная аденокарцинома
- Переходноклеточный рак
- Недифференцированный рак
- Дедифференцированная карцинома

Другие

- Смешанные эпителиальные и мезенхимальные опухоли
 - Аденосаркома
 - Карциносаркома

Таблица 1. Стадии РТМ по системе TNM (UICC, 7-й пересмотр, 2009 г.) и классификации FIGO (2009 г.).

TNM	FIGO	Описание
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 миометрия
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 мочевого пузыря или прямой кишки
NX		Оценить состояние регионарных лимфатических узлов 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		Отдаленных метастазов нет
M1	IVB	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)

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

Основным фактором, определяющим прогноз РТМ, является стадия заболевания. Прогрессирование возникает примерно у 25% больных РТМ ранних стадий, а выживаемость больных РТМ почти не отличается от выживаемости больных раком яичников аналогичных стадий. К другим неблагоприятным прогностическим факторам при РТМ относятся пожилой возраст, неблагоприятный гистологический тип и низкая степень дифференцировки опухоли, глубокая инвазия миометрия, распространение опухоли на перешеек или шейку матки, опухолевые эмболы в кровеносных и лимфатических сосудах, метастазы в яичниках и лимфатических узлах, диссеминация по брюшине, большие размеры опухоли, низкое содержание рецепторов прогестерона и эстрогенов в опухоли, наличие опухолевых клеток в смывах из брюшной полости, анеуплоидия опухоли, экспрессия отдельных онкогенов и некоторые другие.

ЛЕЧЕНИЕ

Наиболее эффективным методом лечения РТМ независимо от стадии следует считать хирургический как самостоятельно, так и в комбинации с другими методами. Хирургическое вмешательство может выполняться лапаротомным, лапароскопическим или лапароскопически-ассистированным влагалищным доступом при условии того, что доступ обеспечивает решение задач, стоящих перед хирургическим вмешательством у данной больной, в том числе при необходимости выполнение тазовой и поясничной лимфаденэктомии. При абсолютных противопоказаниях к хирургическому лечению проводят лучевую терапию (ЛТ) по радикальной программе.

Лечение РТМ I стадии

Лечение начинают с хирургического вмешательства. Предоперационную ЛТ не проводят. Выполняют экстрафасциальную экстирпацию матки с придатками (предварительно получают смывы из брюшной полости) и биопсию всех выявленных при ревизии живота, малого таза и забрюшинного пространства объемных образований. При серозном, светлоклеточном РТМ и карциносаркоме, а также при обнаружении во время операции метастазов в яичниках, когда высок риск имплантационного метастазирования, показано удаление большого сальника. При выявлении макроскопически увеличенных регионарных лимфатических узлов показана тазовая и поясничная лимфаденэктомия, поскольку удаление макрометастазов в лимфатических узлах повышает выживаемость больных РТМ. Однако метастатически измененные лимфатические узлы оказываются увеличенными на момент операции менее чем у 10-40% больных РТМ. Несмотря на то, что определение стадии РТМ требует морфологической оценки состояния лимфатических узлов обеих регионарных зон, до сих пор в мире существуют три подхода к выполнению лимфаденэктомии при РТМ I стадии:

- отказ от лимфаденэктомии;
- выполнение тазовой лимфаденэктомии по показаниям, а поясничной – только при обнаружении метастазов в тазовых лимфатических узлах, метастазов в яичниках, распространении опухоли за пределы тела матки, а также при светлоклеточном, серозном, плоскоклеточном, недифференцированном РТМ и карциносаркоме; показаниями к тазовой лимфаденэктомии в этом случае могут служить:
 - низкодифференцированный РТМ;
 - инвазия миометрия более чем на половину его толщины;
 - размеры опухоли более 2 см;
- выполнение тазовой и поясничной лимфаденэктомии практически всем больным РТМ I стадии (исключение могут составлять большие высоко- или умереннодифференцированным РТМ IA стадии без инвазии миометрия).

Следует подчеркнуть, что тактика хирургического лечения РТМ I стадии определяет тактику последующей адъювантной ЛТ. Показания к адъювантной дистанционной ЛТ определяются в первую очередь факторами риска лимфогенного метастазирования РТМ, которые полностью нивелируются при выполнении адекватной лимфаденэктомии. Несмотря на то, что ни одно из опубликованных на сегодняшний день рандомизированных исследований тазовой лимфаденэктомии при РТМ не продемонстрировало повышение выживаемости при ее выполнении, регионарная лимфаденэктомия при РТМ решает следующие задачи: уточнение стадии, повышение выживаемости больных с метастазами в лимфатических узлах, определение тактики дальнейшего лечения.

Единого мнения о тактике послеоперационного лечения больных РТМ, у которых выявлены только опухолевые клетки в смывах из брюшной полости, нет.

Показания к адъювантному лечению эндометриоидного РТМ I стадии представлены в табл. 3 и 4.

Лечение РТМ II стадии

Примерно у 30% больных РТМ II стадии имеются метастазы в тазовых лимфатических узлах. Риск поражения поясничных лимфатических узлов, яичников и диссеминации по брюшине при II клинической стадии РТМ выше, чем при I стадии. Метод выбора – хирургическое вмешательство на I этапе в объеме экстирпации матки с придатками с тазовой и поясничной лимфаденэктомией с последующим адъювантным лечением. Вопрос о необходимости удаления параметриев (выполнения расширенной экстирпации матки II или III типа) при РТМ II стадии остается открытым и должен решаться индивидуально в зависимости от интраоперационных находок.

Показания к адъювантному лечению эндометриоидного РТМ II стадии представлены в табл. 3 и 4.

Адювантное лечение РТМ I-II стадий

Адювантная гормонотерапия при РТМ ранних стадий неэффективна. По данным 26-го Ежегодного отчета о результатах лечения злокачественных опухолей женских половых органов FIGO, адьювантная ЛТ не улучшает выживаемость больных высоко- и умереннодифференцированным эндометриоидном РТМ IA и IB морфологических стадий. ЛТ проводят в соответствии с рекомендациям ESTRO. При серозном и светлоклеточном РТМ показана адьювантная ХТ комбинацией паклитаксела и карбоплатина (см. ниже), которую при необходимости дополняют ЛТ, чаще внутриволостной.

Минимальный объем

Минимальный объем адьювантного лечения больных РТМ I-II стадий представлен в табл. 3. Он не подразумевает выполнение регионарной лимфаденэктомии.

Таблица 3. Тактика лечения больных эндометриоидного РТМ I-II стадий, которым была выполнена экстирпация матки с придатками без лимфаденэктомии.

Стадия (FIGO, 2009 г.)	Степень дифференцировки					
	Высокая		Умеренная		Низкая	
IA без инвазии миометрия	Наблюдение		Наблюдение		ЛУ – : ВЛТ	ЛУ+ : повторное хирургическое вмешательство
IA с инвазией миометрия	ЛУ – : наблюдение; при наличии факторов риска – ВЛТa или ДОМТб	ЛУ+ : повторное хирургическое вмешательство	ЛУ – : наблюдение; при наличии факторов риска – ВЛТa или ДОМТб	ЛУ+ : повторное хирургическое вмешательство	ЛУ – : ДОМТ; при наличии факторов риска – ДОМТ + ВЛТa	ЛУ+ : повторное хирургическое вмешательство
IB	ЛУ – : ДОМТ; при наличии факторов риска – ДОМТ + ВЛТa	ЛУ+ : повторное хирургическое вмешательство	ЛУ – : ДОМТ; при наличии факторов риска – ДОМТ + ВЛТa	ЛУ+ : повторное хирургическое вмешательство	ЛУ – : ДОМТ; при наличии факторов риска – ДОМТ + ВЛТa	ЛУ+ : повторное хирургическое вмешательство
II	ЛУ – : ДОМТ + ВЛТ	ЛУ+ : повторное хирургическое вмешательство	ЛУ – : ДОМТ + ВЛТ	ЛУ+ : повторное хирургическое вмешательство	ЛУ – : ДОМТ + ВЛТ	ЛУ+ : повторное хирургическое вмешательство

ВЛТ – внутрисполостная ЛТ, ДОМТ – дистанционное облучение малого таза; ДОПЛУ – дистанционное облучение поясничных лимфатических узлов; ЛУ+ – признаки поражения регионарных лимфатических узлов по данным методов визуализации; ЛУ– – признаков поражения регионарных лимфатических узлов по данным методов визуализации нет.

а Факторы риска, являющиеся показанием для проведения ВЛТ: переход на внутренний маточный зев, поражение желез канала шейки матки.

б Факторы риска, являющиеся показанием для проведения ДОМТ: опухолевые эмболы в лимфатических щелях.

Оптимальный объем

Оптимальный объем адьювантного лечения больных эндометриоидного РТМ I-II стадий представлен в табл. 4. Он подразумевает полноценное определение морфологической/хирургической стадии, т. е. выполнение регионарной лимфаденэктомии.

Таблица 4. Тактика лечения больных РТМ I-II стадий при условии полноценного определения морфологической/хирургической стадии^а.

Стадия (FIGO, 2009 г.)	Степень дифференцировки		
	Высокая	Умеренная	Низкая
IA без инвазии миометрия	Наблюдение	Наблюдение	Наблюдение; при наличии факторов риска ^б – ВЛТ
IA с инвазией миометрия	Наблюдение; при наличии факторов риска – ВЛТ	Наблюдение; при наличии факторов риска – ВЛТ	ВЛТ
IB	ВЛТ	ВЛТ	ВЛТ или ДОМТ
Поражение цервикальных желез	ВЛТ	ВЛТ	ВЛТ
II, инвазия стромы шейки матки < 50%	ВЛТ	ВЛТ	ВЛТ
II, инвазия стромы шейки матки > 50%	ДОМТ	ДОМТ	ДОМТ

ВЛТ – внутрисполостная ЛТ; ДОМТ – дистанционное облучение малого таза

а Основаны на рекомендациях Мемориального онкологического центра Слоуна и Кеттеринга.

б Факторы риска: возраст старше 60 лет и опухолевые эмболы в лимфатических щелях.

Лечение РТМ III-IV стадий

План лечения определяется индивидуально.

- Лечение, как правило, начинают с операции. Она позволяет уточнить распространение опухоли и выполнить циторедукцию. Эффективность циторедуктивных вмешательств с последующей химиотерапией (ХТ) при РТМ доказана в рандомизи-

рованных исследованиях. Операция на I этапе обязательна, если при обследовании выявляется объемное образование в области придатков матки.

- Результаты комбинированного или комплексного лечения РТМ III стадии лучше, чем результаты сочетанной ЛТ.
- Лечение РТМ IV стадии обычно комплексное и включает операцию, ЛТ и химиотерапию (ХТ). В очень редких случаях в отсутствие отдаленных метастазов возможно выполнение экзентерации малого таза.
- При необходимости сочетания ХТ и ЛТ наиболее эффективной, по данным ретроспективных исследований, является схема, подразумевающая назначение нескольких курсов ХТ, затем проведение ЛТ и затем продолжение ХТ.

Лечение прогрессирования заболевания

Тактика лечения зависит от локализации и срока прогрессирования, облучения данной зоны в анамнезе, гистологического типа опухоли.

- При рецидиве в культе влагалища или одиночном метастазе во влагалище без предшествующей ЛТ возможна сочетанная ЛТ или удаление опухоли с последующей сочетанной ЛТ.
- При рецидиве в культе влагалища после внутрисполостной ЛТ возможно удаление опухоли с последующей дистанционной ЛТ.
- При рецидиве в культе влагалища после сочетанной ЛТ возможно удаление опухоли с последующей ХТ или гормонотерапией прогестагенами. Последняя целесообразна только при эндометриоидном РТМ, экспрессирующем рецепторы стероидных гормонов. Следует помнить о низкой эффективности системного лекарственного лечения при прогрессировании в облученной зоне.
- При регионарных метастазах возможна ЛТ или лимфаденэктомия с последующей ЛТ. Возможно дополнительное проведение системного лекарственного лечения.
- При солитарных поздних отдаленных метастазах РТМ целесообразно рассмотреть возможность хирургического лечения. При отдаленных метастазах высокодифференцированного РТМ, а также при небольших отдаленных метастазах эндометриоидного РТМ, экспрессирующего рецепторы стероидных гормонов, в отсутствие клинических проявлений возможна ГТ (при последующем прогрессировании показана ХТ). При отдаленных метастазах умеренно- и низкодифференцированного РТМ, больших отдаленных метастазах, а также при наличии клинических проявлений целесообразна ХТ, при необходимости в сочетании с паллиативной ЛТ. При дальнейшем прогрессировании показана паллиативная помощь или включение в клинические испытания новых цитостатиков или таргетных препаратов.

Лекарственное лечение

Неoadъювантное/адъювантное лечение (обычно 3 курса)

Минимальный объем

- Доксорубин – 60 мг/м² в 1-й день и цисплатин – 75 мг/м² в 1-й день каждые 3 недели.

Оптимальный объем

- Паклитаксел – 175 мг/м² в 1-й день и карбоплатин – АUC 5-7 в 1-й день каждые 3 недели.

Системное лечение, I линия

(проводится до прогрессирования или возникновения непереносимой токсичности)

Минимальный объем

- Доксорубин – 60 мг/м² в 1-й день и цисплатин – 75 мг/м² в 1-й день каждые 3 недели.

Оптимальный объем

- Паклитаксел – 175 мг/м² в 1-й день и карбоплатин – АUC 5-7 в 1-й день каждые 3 недели.
- Трехкомпонентная комбинация паклитаксела с цисплатином и доксорубицином не показала преимуществ перед комбинацией паклитаксела с карбоплатином (GOG-209).
- Ифосфамид – 1,6 мг/м² в 1-й – 3-й дни + паклитаксел – 135 мг/м² в 3-й день каждые 3 недели (возможно использование при карциносаркомах матки).
- Гормонотерапия (при отдаленных метастазах высокодифференцированного РТМ, а также при небольших отдаленных метастазах в отсутствие клинических проявлений; целесообразна только при эндометриоидном РТМ, экспрессирующем рецепторы стероидных гормонов):
 - медроксипрогестерона ацетат, 200-400 мг/сут внутрь;
 - мегестрола ацетат, 160 мг/сут внутрь;
 - тамоксифен – 20 мг внутрь 2 раза в сутки.

Системное лечение, II линия

Прогрессирование РТМ после ХТ I линии в большинстве случаев свидетельствует о резистентности опухоли к ХТ.

Минимальный объем

- Ифосфамид – 1,2 г/м² с 1-го по 5-й дни каждые 4 недели.
- Топотекан – 1,25 мг/м² с 1-го по 5-й дни каждые 3 недели.
- Оксалиплатин – 130 мг/м² каждые 3 недели.

Оптимальный объем

- Пегилированный липосомальный доксорубин – 50-40 мг/м² каждые 4 недели.
- Доцетаксел 75 мг/м² с интервалом 3 недели

Карциносаркомы матки в настоящее время относят к РТМ, подчеркивая тем самым эпителиальное происхождение этого злокачественного новообразования. Стадии определяют по классификации, разработанной для РТМ. Тактика лечения карциносаркомы матки не отличается от тактики лечения РТМ прогностически неблагоприятных гистологических типов. Имеются данные о том, что лимфаденэктомия при карциносаркоме матки не только позволяет уточнить стадию, но и повышает выживаемость больных.

Лучевая терапия

(выполняется через 14-21 день после операции)

Послеоперационная сочетанная лучевая терапия

- **Дистанционная лучевая терапия**

- Ложе удаленной опухоли**

- Конвенциональная лучевая терапия + регионарные зоны метастазирования СОД = 40 Гр (КТ 2-2,5 D).
 - Конформная лучевая терапия СОД – 40-50 Гр (ускоритель электронов с МЛК).

- **Внутриполостная лучевая терапия** (на брахитерапевтических аппаратах): HDR (192 Jr, 60 Co).

- Лучевая терапия на культю влагалища РОД – 3,5-5,5 Гр. 2-3 раза в неделю, СОД – 21-27,5 Гр.

Сочетанная лучевая терапия в самостоятельном плане

(выполняется при противопоказаниях к операции)

- **Дистанционная лучевая терапия**

- Конвенциональная лучевая терапия малого таза и регионарные зоны метастазирования РОД – 2 Гр, СОД – 30-40 Гр с последующим локальным облучением области параметральной клетчатки и тазовых лимфатических узлов СОД – 12-20 Гр (КТ 2-2,5 D).
 - Конформная лучевая терапия СОД – 40-50 Гр (ускоритель электронов с МЛК) малого таза и зон регионарного метастазирования.

- **Внутриполостная лучевая терапия** (на брахитерапевтических аппаратах): HDR (192 Jr, 60 Co).

- РОД 7-7,5 Гр в т.А 1 раз в неделю СОД – 28-30 Гр.
 - Суммарные дозы от курса сочетанной лучевой терапии: в т.А – 80-82 Гр, в т.В – 60 Гр.

НАБЛЮДЕНИЕ

- Физикальное исследование, в том числе гинекологический осмотр, каждые 3 месяца в течение 3 лет, затем каждые 6 месяцев в течение еще 2 лет.
- Цитологическое исследование мазков из культы влагалища каждые 3 месяца в течение 3 лет, затем каждые 6 месяцев в течение еще 2 лет.
- Рентгенография органов грудной клетки 1 раз в год.
- У больных серозным РТМ, РТМ поздних стадий, а также при исходно повышенном уровне СА-125 в сыворотке – определение уровня СА-125 перед каждым посещением врача.