

І.Б. Дяків¹, А.Є. Крижанівська¹, В.М. Рижик¹, М.В. Соколовська², Ю.К. Вівчаренко³

Вибір ад'ювантного лікування раку ендометрія IIIA–C стадій

¹Івано-Франківський національний медичний університет, Івано-Франківськ, Україна²Онкологічна клініка LISOD, Київ, Україна³Прикарпатський клінічний онкологічний центр Івано-Франківської обласної ради

Одержано 6.04.2023

Прийнято до друку 1.05.2023

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.50-2.30530

Мета дослідження — оцінити ад'ювантне лікування у пацієнок з раком ендометрія IIIA–C стадій. **Матеріали та методи.** Ретроспективно проведено дослідження 44 пацієнок з поширеним раком ендометрія IIIA–C стадій, які отримали комплексне лікування у Прикарпатському клінічному онкологічному центрі Івано-Франківської обласної ради з 2020 до 2022 р. Вік пацієнок — 41–83 роки, у середньому — 63,5±7,8 року. Стадіювання раку ендометрія проводили відповідно до класифікації FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) (2021 р.) IIIA — 9 (20,5%), IIIB — 8 (18,1%), IIIC — 27 (61,4%). Морфологічну верифікацію виконано всім пацієнткам: підтверджено ендометріальну аденокарциному різного ступеня диференціювання у 26 (59,0%) хворих, а також інші гістологічні варіанти: муцинозну, серозну, світлоклітинну аденокарциному та плоскоклітинну карциному — у 18 (41,0%). Результати. Усім хворим на рак ендометрія проведено хірургічне лікування. Пангістеректомія II типу з оментектомією виконано у 33 (75,0%) хворих на рак ендометрія. Дещо менше виконано пангістеректомій I типу та пангістеректомій III типу + резекцію сальника — 8 (18,2%) та 3 (6,8%) відповідно. На сьогодні немає єдиного консенсусу в стандартах лікування жінок на рак ендометрія IIIA–IV стадій за FIGO. Застосовується поєднання хірургічного лікування з хіміо- та/або радіотерапією. Ад'ювантне лікування поліхіміотерапією (паклітаксел/карбоплатин) отримали 36 (81,8%) пацієнток. Післяопераційний курс дистанційної променевої терапії отримали 2 (4,5%) хворих, разову дозу 2 Гр до сумарної вогнищевої дози 40 Гр. Післяопераційне лікування із застосуванням променевої та хіміотерапії отримали 6 (13,7%) хворих. **Висновки.** Удосконалення комплексного лікування хворих на рак ендометрія, що поєднує хірургічне втручання, променеву терапію та хіміотерапію, є актуальним. Одним із напрямків підвищення ефективності комплексного лікування, за даними сучасної літератури та досліджень, є радіомодифікація променевої терапії та удосконалення методик застосування хіміопрепаратів.

Ключові слова: рак ендометрія; IIIA–C стадія; ад'ювантне лікування; стандарти лікування.

Вступ. Рак ендометрія (РЕ) посідає провідне місце серед злоякісних новоутворень жіночих статевих органів. На сучасному етапі визначається збільшення кількості випадків цієї патології. Висока поширеність РЕ, значні соціально-економічні затрати та психомедичні чинники зумовлюють актуальність даної проблеми та необхідність пошуку нових методів ранньої діагностики та лікування.

Згідно зі світовими даними, кількість уперше діагностованих випадків захворюваності в Європі становила майже 29,5% на 100 тис. жіночого населення за 2021 р. [1]. В Україні серед жіночого населення зареєстрована кількість випадків захворювання за 2018 р. становить 10,2%, за 2019 р. — 12,2%, 2020 р. — 13,4% що свідчить про зростання захворюваності на 2,0% щорічно. Переважно РЕ діагностують на ранніх стадіях, у 80% на I стадії з 5-річним показником виживаності понад 95%. Однак показники виживаності значно нижчі у хворих з регіонарним поширенням або віддаленими метастазами — 68 та 17% відповідно [2]. У той час як у більшості пацієнок діагностують ранні стадії РЕ і відмічають сприятливий прогноз у лікуванні, у пацієнток із місцево-поширеним процесом існує високий ризик рецидиву [3, 4].

Первинне лікування РЕ складається з гістеректомії та двобічної сальпінгоофоректомії з додатковою лімфаденектомією у разі клінічних, радіологічних ознак поширення захворювання [5]. Послідовність подальшого ад'ювантного лікування пацієнток із III стадією РЕ є дискусійною. Згідно з джерелами NCCN (National Comprehensive Cancer Network), ESGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics), пацієнткам з РЕ III стадії показана системна хіміотерапія (ХТ) ± променева терапія (ПТ), але не зазначено кількість циклів ХТ, коли, у якій послідовності і за яких обставин застосовувати той чи інший метод ад'ювантного лікування. [6]. Проведено два рандомізовані контрольовані дослідження

PORTEC-3 та GOG-258. У дослідженні PORTEC-3 оцінювали переваги поєднання ХТ з ПТ. Дослідження порівнювало ПТ+ХТ з ПТ у популяції з 660 пацієнток високого ризику РЕ, яка включала 295 пацієнток із III стадією захворювання. За результатами дослідження відмічено підвищення виживаності пацієнток при застосуванні ПТ+ХТ, з 5-річною загальною виживаністю (ЗВ) 78,5 та 68,5% у ПТ [7]. У дослідженні GOG-258 рандомізували 715 пацієнток із III стадією РЕ. Його учасники також, як і у дослідженні PORTEC-3, отримували ПТ+ХТ або тільки ХТ. Після завершення трайлу GOG-258 виявлено незначну різницю у виживаності — 59% для пацієнток, які отримували лікування ПТ+ХТ, порівняно з 58% у пацієнток, які отримували лише ХТ [8].

Мета дослідження. Оцінити ад'ювантне лікування у пацієнок з РЕ III стадії, поділитися власним досвідом та проаналізувати показники виживаності хворих.

Об'єкт і методи дослідження. Ретроспективно проведено дослідження за участю 44 пацієнок з поширеним РЕ IIIA–C стадій, які отримали комплексне лікування у Прикарпатському клінічному онкологічному центрі Івано-Франківської обласної ради з 2020 до 2022 р. Вік пацієнок — 41–83 роки, у середньому — 63,5±7,8 року. Стадіювання РЕ проводили відповідно до класифікації FIGO (2021 р.) IIIA — 9 (20,5%), IIIB — 8 (18,1%), IIIC — 27 (61,4%). Морфологічну верифікацію виконано всім пацієнткам: підтверджено ендометріальну аденокарциному різного ступеня диференціювання у 26 (59,0%) хворих, а також інші гістологічні варіанти: муцинозну, серозну, світлоклітинну аденокарциному та плоскоклітинну карциному — у 18 (41,0%).

Усім пацієнткам проведено хірургічне видалення пухлини: пангістеректомію із двохбічною тазовою лімфодисекцією, оментектомію. В ад'ювантному режимі пацієнток із TNM стадіюванням, T1N1M0, T3N0M0, T2N1M0 отримали ПТ, ХТ, ПТ+ХТ.

Статистичний аналіз проводили за допомогою програмного забезпечення STATISTICA, версія 10.0 (портативна). Для оцінки співвідношення між результатами діагностичних методів та гістологічними результатами використано метод Пірсона, або χ^2 , тоді як для оцінки значущості відмінностей між методами — непараметричний тест (тест МакНемара), $p \leq 0,05$ вважали статистично значущим.

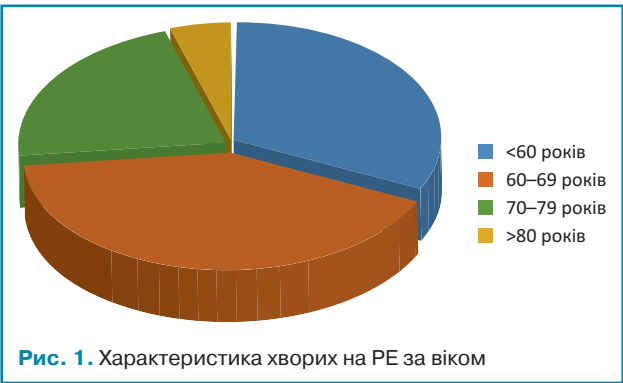
Результати та їх обговорення. Усі хворі були жіночої статі. Характеристика пацієнток за віком представлена на [рис. 1](#).

За даними, представленими на [рис. 1](#), переважали хворі у віковій групі 60–69 років — 17 (38,8%), працездатного віку до 60 років — 16 (9,9%). Пацієнтів старечого віку — старше 70–79 років налічувалося 9 (20,4%), старше 80 років — 2 (4,5%).

За даними, представленими у [табл. 1](#), переважали хворі із надмірною масою тіла, ожиріння I — 12 (27,3%) та II ступеня — 18 (40,9%) відповідно. Також було 8 (18,3%) пацієнток із ожирінням III ступеня. Практично з однаковою частотою відмічено нормальну масу тіла та передожиріння — у 2 (4,5%) та 4 (9,0%) пацієнток відповідно.

Усім хворим на РЕ проведено хірургічне лікування. У хворих на РЕ обсяги оперативного лікування залежали від поширеності пухлини тіла матки та гістологічної диференціації пухлини ([табл. 2](#)).

Пангістеректомію II типу з оментектомією виконано ([рис. 2](#)) у 33 (75,0%) хворих на РЕ. Дещо менше виконано пангістеректомію I типу та пангістеректомію III типу + резекцію сальника — 8 (18,2%) та 3 (6,8%) відповідно.



При гістологічному дослідженні післяопераційного матеріалу ендометріальна аденокарцинома верифікована у 26 (59,0%) хворих. Неендометріальну карциному діагностовано у 18 (41,0%) пацієнток: серозну карциному — у 8 (18,2%), папілярну та плоскоклітинну карциному — у 3 (6,8%) та 6 (13,7%) відповідно, а в 1 (2,3%) — аденосквамозну карциному ([рис. 3](#)).

При гістологічному дослідженні післяопераційного матеріалу пухлини тіла матки помірнодиференційована аденокарцинома (G2) верифікована у 16 (36,4%) хворих, а низькодиференційована (G3) — у 28 (63,6%) пацієнток ([рис. 4](#)).

Дані ступенів диференціації пухлини також, у свою чергу, є фактором прогнозу та вибору тактики ад'ювантного лікування.

Доведено, що кількість видалених лімфатичних вузлів є дуже важливою, оскільки видалення більшої кількості лімфовузлів сприяє підвищенню рівня загальної виживаності при протіканні та високому ризику захворювання.

До уваги взято 36 пацієнток, яким проведено видалення тазових лімфатичних вузлів ([рис. 5](#)). У 29 (80,6%) пацієнток гістологічно діагностовано метастази в тазові лімфатичні вузли. У 7 (19,4%) випадках при доопераційній радіологічній діагностиці констатовано метастази в тазові лімфатичні вузли, а гістологічно трактовано — реактивні зміни.

Таблиця 1. Розподіл хворих на РЕ залежно від індексу маси тіла

Індекс маси тіла, кг/м ²	Хворі на РЕ	
	п	%
18,5–24,99 (нормальна маса тіла)	2	4,5
25–30 (передожиріння)	4	9,0
31–35 (ожиріння I ступеня)	12	27,3
36–40 (ожиріння II ступеня)	18	40,9
≥40 (ожиріння III ступеня)	8	18,3
Усього	44	100

Таблиця 2. Обсяги хірургічних втручань у хворих на РЕ III стадії

Обсяги хірургічного втручання	Хворі на РЕ	
	п	%
Пангістеректомія II типу + оментектомія	33	75,0
Пангістеректомія I типу + резекція сальника	8	18,2
Пангістеректомія III типу + резекція сальника	3	6,8
Усього	44	100

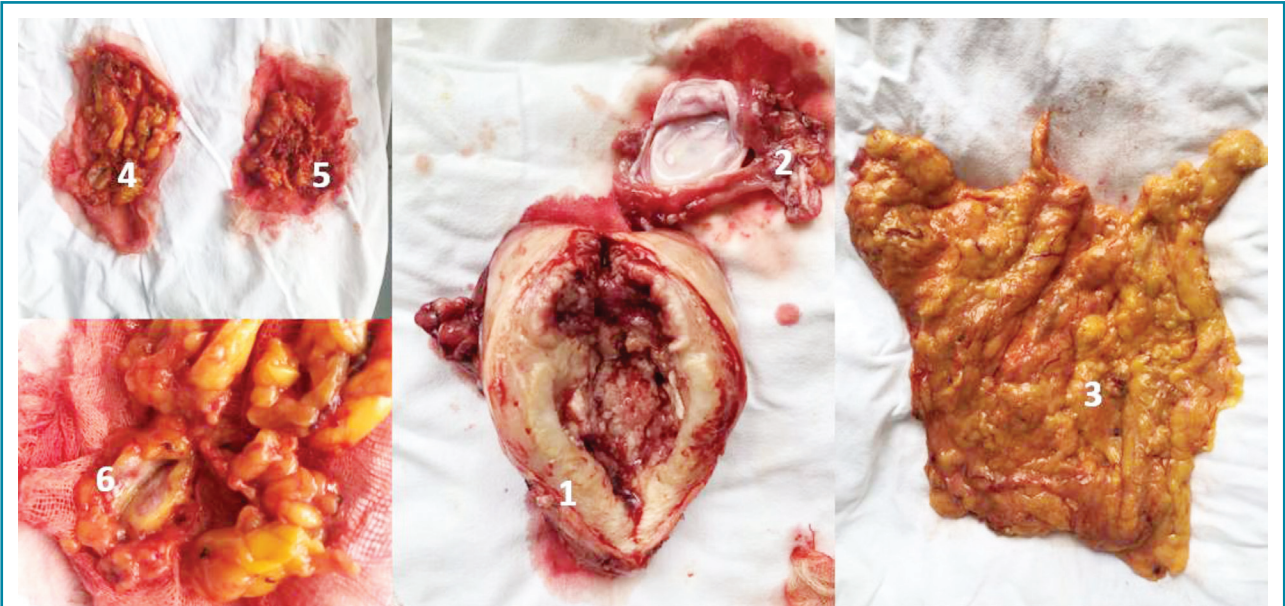


Рис. 2. Макропрепарат після проведеної оптимальної циторедукції, тазової двобічної лімфодисекції, оментектомії. 1 — матка, 2 — метастатично уражений яєчник, 3 — великий сальник, 4 — праві тазові лімфатичні вузли, 5 — ліві тазові лімфатичні вузли, 6 — метастатичний тазовий лімфатичний вузол.



На сьогодні немає єдиного консенсусу в стандартах лікування жінок із РЕ IIIA–IV стадій за FIGO. Застосовується поєднання хірургічного лікування з ХТ та/або радіотерапією (табл. 3).

Ад'ювантне лікування поліхіміотерапією (паклітаксел/карбоплатин) отримали 36 (81,8%) пацієнток. Післяопераційний курс дистанційної променевої терапії отримали 2 (4,5%) хворих, разову дозу (РД) 2 Гр до сумарної вогнищевої дози (СВД) 40 Гр. Післяопераційне лікування із застосуванням ПТ та ХТ отримали 6 (13,7%) хворих.

Усім пацієнткам проведено імуногістохімічне дослідження післяопераційного матеріалу (табл. 4).

Експресію рецепторів естрогену та прогестерону діагностовано у 18 (40,9%) пацієнток, експресію рецепторів прогестерону — у 12 (27,3%) хворих, а тричі негативний тип — у 14 (31,8%) випадках. Після завершення ад'ювантного лікування пацієнти з позитивними рецепторами естрогену/прогестерону отримали підтримувальну гормонотерапію тамоксифеном чи летрозолом.

Вивчено та проаналізовано загальну виживаність хворих на поширений РЕ IIIA–С стадій за 2020–2022 рр. (рис. 6). А також вивчено частоту виникнення локальних рецидивів та віддалених метастазів після проведеного спеціального онкологічного лікування. Даний аналіз проведено на підставі аналізу історій хвороб, а також результатів їх об'єктивного

та фізикального обстеження протягом усього періоду динамічного спостереження. Оцінку виживаності проводили за методом Каплана — Майєра.

Загальна виживаність у хворих на РЕ IIIA–С стадій становила 62,0%, летальність до року — 4,5%. Мінімальний термін спостереження хворих — 4,34 міс, максимальний — 36,2 міс, в середньому — $20,27 \pm 3,9$ міс.

Локальний рецидив діагностовано у 3 (6,8%) пацієнтів: в 1 хворої в куку піхви, у 2 — у заочеревинні лімфатичні вузли. Віддалене метастатичне ураження констатовано у 4 (9,1%) хворих: по 1 випадку в печінку, легені, кістки, очеревину (асцит).

ВИСНОВКИ

Удосконалення комплексного лікування хворих на РЕ, що поєднує хірургічне втручання, ПТ та ХТ є актуальним. Одним із напрямків підвищення ефективності комплексного лікування, за даними сучасної літератури та досліджень, є ра-

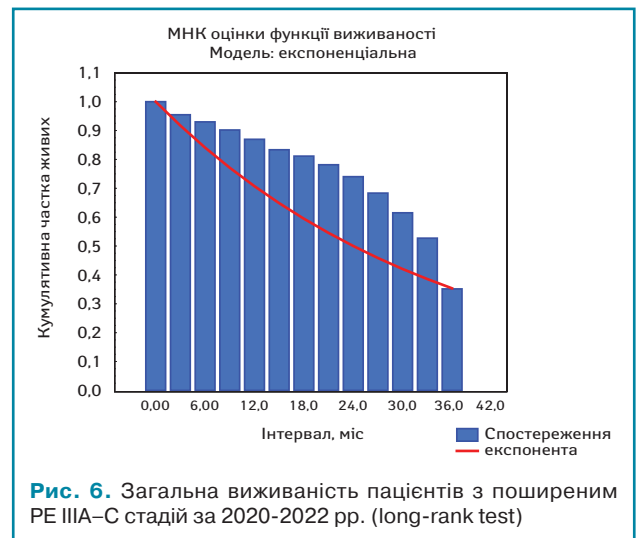


Таблиця 3. Розподіл хворих на РЕ за видом ад'ювантного лікування

Вид післяопераційного лікування	Хворі на РЕ	
	n	%
Дистанційна ПТ	2	4,5
Поліхіміотерапія (4–6 циклів)	36	81,8
Поліхіміотерапія (4 цикли) + дистанційна ПТ	6	13,7
Усього	44	100,0

Таблиця 4. Розподіл хворих на РЕ за експресією рецепторів естрогену, прогестерону, епідермального фактора росту

Імуногістохімічний тип	Хворі на РЕ	
	n	%
RE(+)/RP(+)/her2neu(-)	18	40,9
RE(-)/RP(+)/her2neu(-)	12	27,3
RE(-)/RP(-)/her2neu(-)	14	31,8
Усього	44	100



діомодифікація ПТ та удосконалення методик застосування хіміопрепаратів.

Дане дослідження потребує подальшого вивчення, оскільки у стандартах лікування немає однозначної схеми ад'ювантного лікування пацієнтів з РЕ IIIA–C стадій.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2021). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *Cancer Journal for Clinicians*, 68(6), 394–424. doi: 10.3322/caac.21492.
2. Федоренко, З. П., Сумкіна, О. В., Горох, Є. Л., Гулак, Л. О., & Куценко, Л. Б. (2022). Рак в Україні, 2020–2021. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. А. Ф. Шипко (Ред.). *Бюлетень Національного канцер-реєстру України*, 23, 129. www.ncru.inf.ua/publications.
3. Creasman, W., Ali, S., Mutch, D., Zaino, R., Powell, M., Mannel, R., ... Miller, D. S. (2017). Surgical-pathological findings in type 1 and 2 endometrial cancer: an NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study on GOG-210 protocol. *Gynecologic Oncology*, 145(3), 519–525. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.03.017.
4. Amant, F., Mirza, M., Koskas, M., & Creutzberg, C. (2018) Cancer of the corpus uteri. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 143(2), 37–50. doi: 10.1002/ijgo.13866.
5. Colombo, N., Creutzberg, C., Amant, F., Bosse, T., Gonzalez-Martin, A., Ledermann, J., ... Sessa, C. (2016). ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *International Journal of Gynecology Cancer*, 27(1), 16–41. doi: 10.1093/annonc/mdv484.
6. deBoer, S. M., Powell, M. E., Mileskin, L., Katsaros, D., Bessette, P., Haie-Meder, C., ... Creutzberg, C. L. (2018). Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncology*, 19(3), 295–309. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30079-2.
7. de Boer, S. M., Powell, M. E., Mileskin, L., Katsaros, D., Bessette, P., Haie-Meder, C., ... Creutzberg, C. L. (2019). Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): patterns of recurrence and post-hoc survival analysis of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncology*, 20(9), 1273–1285. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30395-X.
8. Matei, D., Filiaci, V., Randall, M. E., Mutch, D., Steinhoff, M. M., DiSilvestro, P. A., ... Miller, D. S. (2019). Adjuvant chemotherapy plus radiation for locally advanced endometrial cancer. *The New England Journal of Medicine*, 380(24), 2317–2326. doi: 10.1056/NEJMoa1813181.

The choice of adjuvant treatment of endometrial cancer III A–C stages

I.B. Dyakiv¹, A.E. Kryzhanivska¹, V.M. Ryzhyk¹, M.V. Sokolovska², Yu.K. Vivcharenko³

¹Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

²Oncological clinic LISOD, Kyiv, Ukraine

³Precarpatian clinical oncology center, Ivano-Frankivsk, Ukraine

Resume. The aim of the study. To evaluate adjuvant treatment in patients with stage IIIA–C of endometrial cancer. **Material**

and methods. A retrospective study was conducted of 44 patients with advanced endometrial cancer, stages IIIA–C, who received complex treatment at the Carpathian Clinical Oncology Center of the Ivano-Frankivsk Regional Council from 2020 to 2022. The age of the patients is from 41 to 83 years, on average — 63.5 ± 7.8 years. Staging of endometrial cancer was performed according to the FIGO classification (2021): IIIA — 9 (20.5%), IIIB — 8 (18.1%), IIIC — 27 (61.4%). Morphological verification was performed for all patients — endometrial adenocarcinoma of various degrees of differentiation was confirmed in 26 (59.0%) patients, as well as other histological variants: mucinous, serous, clear cell adenocarcinoma, and squamous cell carcinoma was detected in 18 (41.0%). **Results.** All patients with endometrial cancer underwent surgical treatment. Type II panhysterectomy with omentectomy was performed in 33 (75.0%) patients with endometrial cancer. Panhysterectomy of type I and panhysterectomy of type III + omentum resection were performed in 8 (18.2%) and 3 (6.8%), respectively. Nowadays, there is no single consensus in the standards of treatment women with stage IIIA–C endometrial cancer according to FIGO. A combination of surgical treatment with chemotherapy and/or radiotherapy is used. 36 (81.8%) patients received adjuvant treatment with chemotherapy (paclitaxel/carboplatin). 2 (4.5%) patients received a postoperative course of radiation therapy, RD 2 Gy to SOD 40 Gy. 6 (13.7%) patients received postoperative treatment with radiation and chemotherapy. **Conclusions.** Improving the complex treatment of patients with endometrial cancer, which combines surgery, radiation therapy and chemotherapy. One of the ways to improve the effectiveness of complex treatment according to modern literature and research is radiomodification of radiation therapy and improvement of the methods of using chemotherapy drugs.

Key words: endometrial cancer; IIIA–C stage; adjuvant treatment; standard of treatment.

Адреса для листування:

Дяків Ірина Борисівна

76000, Івано-Франківськ, вул. Хотинська, 12/308

E-mail: irynadjakiv@ukr.net

Correspondence:

Dyakiv Iryna

12/308 Khotynska str., Ivano-Frankivsk, 76000

E-mail: irynadjakiv@ukr.net