

В.С. Свінцицький, О.П. Ренкас

Клінічні рекомендації з діагностики та лікування раку ендометрія

Національний інститут раку, Київ

Одержано 19.09.2018

Прийнято до друку 27.09.2018

Рак ендометрія займає друге місце в структурі злоякісних новоутворень жіночої статеві системи. На сучасному етапі визначається невпинне збільшення кількості випадків цієї патології, особливо серед жінок молодого віку. Висока поширеність раку ендометрія, значні соціально-економічні затрати та психомедичні чинники зумовлюють актуальність цієї проблеми та необхідність пошуку нових методів скринінгу, діагностики та лікування. Стадія, ступінь диференціації, гістологічний тип є основними факторами прогнозу та вибору методів лікування пацієток з раком ендометрія. Виокремлення груп ризику захворювання на основі клініко-патологічних прогностичних факторів дозволяє підібрати адекватну ад'ювантну терапію. Вибір методу лікування пацієток залежить також від таких основних факторів: вік, загальний стан, репродуктивні плани хворої, ступінь вираженості обмінно-ендокринних порушень; гістологічний тип пухлини, ступінь її диференціації, розміри, локалізація в порожнині матки, поширеність пухлинного процесу. Основні принципи хірургічного лікування полягають в індивідуальному підборі обсягу хірургічного втручання, виконанні адекватної лімфодиссекції, усуненні рецидиву та метастазів. Променева лікування та хіміотерапія частіше застосовуються в ад'ювантному режимі, а також при неможливості виконати хірургічне лікування. Гормонотерапія показана при консервативному лікуванні початкового процесу раку ендометрія, а також при поширеному захворюванні та рецидивах. Ефективність застосування таргетної терапії ще до кінця не вивчена. Наведені рекомендації побудовані на даних клінічних рекомендацій з ведення пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями жіночої статеві системи Європейської асоціації медичної онкології (European Society for Medical Oncology) за 2016 р. і оновлені на основі огляду літератури за останні 5 років з використанням пошукового ресурсу PubMed.

Ключові слова: рак ендометрія; клінічні рекомендації; методи діагностики; хірургічне лікування; променева терапія; хіміотерапія; гормонотерапія.

ВСТУП

Рак ендометрія займає друге місце серед злоякісних новоутворень жіночих статевих органів та більше ніж в 90% випадків виникає у жінок після 50 років. Рівень захворюваності на рак ендометрія в світі становить 18,8 на 100 тис. жіночого населення, а рівень летальності — 4,0 на 100 тис. жіночого населення. Крім того, відмічається невпинне зростання його частоти протягом останніх років, особливо серед жінок молодого віку. Згідно з даними Національного канцер-реєстру України за 2017 р. рівень захворюваності на рак ендометрія становить 27,9 на 100 тис. жіночого населення, а рівень летальності — 6,7 на 100 тис. жіночого населення [1].

Основними клінічними проявами раку ендометрія є маткові кровотечі. Цей симптом відмічають у 70–80% хворих: у репродуктивному віці за типом менометрорагії, у пременопаузальному — ациклічних маткових кровотеч, в постменопаузі — у вигляді кров'янистих виділень мажучого характеру. Такі симптоми, як лейкорея та переймоподібний біль внизу живота, з'являються раніше, ніж при раку шийки матки. Біль в животі постійного, тупого характеру свідчить про метастатичне ураження тазових та парааортальних лімфатичних вузлів і поширення пухлини за межі матки, що призводить до стиснення пухлинними інфільтратами нервових стовбурів малого таза та черевної порожнини [2].

До факторів ризику виникнення раку ендометрія відносять ранню менархе та пізню менопаузу (при менопаузі після 52 років ризик виникнення раку ендометрія зростає у 2 рази порівняно з менопаузою до 49 років); високий індекс маси тіла, найчастіше у поєднанні з іншими проявами метаболічного синдрому, такими як цукровий діабет, гіпертензія; безпліддя та відсутність пологів; гормонопродукуючі пухлини в анамнезі; доброякісні та передракові захворювання матки (лейоміома матки, аденоміоз, гіперпластичні процеси ендометрія); синдром полікістозних яєчників; неадекватне застосування препаратів з високим вмістом естрогенів; синдром Лінча (спадковий неполіпозний рак товстої кишки) [4–9].

Жінки мають бути проінформовані про фактори ризику та симптоми раку ендометрія. А також необхідно заохочувати жінок вести активний спосіб життя та підтримувати нормальну масу тіла. Поширення інформації серед населення про клінічні прояви, фактори ризику та профілактичні заходи дозволить знизити рівень захворюваності та збільшити виявлення хвороби на ранніх стадіях.

Наведені рекомендації побудовані на даних клінічних рекомендацій з ведення пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями жіночої статеві системи Європейської асоціації медичної онкології (European Society for Medical Oncology — ESMO) за 2016 р. і оновлені на основі огляду літератури за останні 5 років з використанням пошукового ресурсу PubMed [3].

СКРИНІНГ

Наразі не розроблено стандартів зі скринінгу раку ендометрія. Скринінг не проводять жінкам із низьким та середнім ризиком виникнення раку ендометрія. Не рекомендовано рутинне спостереження жінок з ожирінням, синдромом полікістозних яєчників, цукровим діабетом, безпліддям/відсутністю пологів, пізньою менопаузою/раннім менархе, а також жінок, які приймають тамоксифен. Але жінкам зі зрілими гранульозоклітинними пухлинами та жінкам з епітеліальним раком яєчника, яким було проведено лікування зі збереженням репродуктивної функції, рекомендовано проводити біопсію ендометрія.

Жінки з синдромом Лінча підлягають щорічному обстеженню, включаючи гінекологічний огляд, трансвагінальне ультразвукове дослідження та аспіраційну біопсію ендометрія (вік >35 років). Також цій групі пацієток рекомендовано застосування місцевого прогестерону (внутрішньоматкової рилізінг-системи з левоноргестрелом) та лікування передракових захворювань ендометрія (атипова гіперплазія ендометрія (АЕН)/інтраепітеліальна гіперплазія ендометрія (ІЕН)). На сьогодні для зниження ризику розвитку злоякісних новоутворень у жінок із синдромом Лінча рекомендовано проводити профілактичну гістеректомію та білатеральну сальпінгофоректомію після 40 років [2–9].

КЛАСИФІКАЦІЯ

Стадія, ступінь диференціації, гістологічний тип є основними факторами прогнозу та вибору методів лікування у пацієнток з раком ендометрія. Виокремлення груп ризику захворювання на основі клініко-патологічних прогностичних факторів дозволяє підібрати адекватну ад’ювантну терапію (табл. 1).

Таблиця 1. Групи ризику раку ендометрія

Група ризику	Опис
Низька	Стадія I ендометріодної карциноми, G1–2, інвазія міометрія <50%, неуражений LVS
Проміжна	Стадія I ендометріодної карциноми, G1–2, інвазія міометрія ≥50%, неуражений LVS
Високوپроміжна	Стадія I ендометріодної карциноми, G3, інвазія міометрія <50%, незалежно від ураження LVS Стадія I ендометріодної карциноми, G1–2, ураження LVS, незалежно від глибини інвазії
Висока	Стадія I ендометріодної карциноми, G3, інвазія міометрія ≥50%, незалежно від ураження LVS Стадія II Стадія III ендометріодної карциноми, без залишкових явищ захворювання Неендометріодне злоякісне новоутворення (серозна, світлоклітинна чи недиференційована карцинома, карциносаркома)
Прогресивна	Стадія III, із залишковими явищами хвороби та стадія IVA
Метастатична	Стадія IVB

LVS – lymphovascular space – лімфоваскулярний простір.

Визначення стадій раку ендометрія проводиться згідно з класифікацією Міжнародної федерації акушерів та гінекологів (International Federation of Gynecology and Obstetrics – FIGO). Нова система стадіювання опублікована в 2009 р. (табл. 2), але в існуючій літературі та довідниках користуються версією 1988 р. (табл. 3).

Таблиця 2. Класифікація раку ендометрія (FIGO 2009)

Стадія	Характеристика
I	Пухлина обмежена тілом матки
IA	Пухлина інфільтрує < ½ товщі міометрія
IB	Пухлина інфільтрує ≥ ½ товщі міометрія
II	Пухлина поширюється на шийку матки, але не виходить за межі матки
III	Місцеві та/чи регіонарні поширення пухлини за межі матки
IIIA	Пухлина уражає серозну оболонку матки та/чи додатки
IIIB	Ураження піхви та/чи параметрії
IIIC	Метастази в тазові та/чи парааортальні лімфатичні вузли
IIIC1	Ураження тазових лімфатичних вузлів
IIIC2	Ураження парааортальних лімфатичних вузлів з/без ураження тазових лімфатичних вузлів
IV	Пухлина поширюється на сечовий міхур та/чи слизову оболонку товстої кишки та/чи наявні віддалені метастази
IVA	Інвазія пухлини на сечовий міхур та/чи слизову оболонку товстої кишки
IVB	Віддалені метастази, включаючи внутрішньочеревні та/чи пахові лімфатичні вузли

Таблиця 3. Класифікація раку ендометрія (FIGO 1988)

Стадія	Характеристика
I	Пухлина обмежена тілом матки
IA	Пухлина обмежена ендометрієм
IB	Пухлина інфільтрує міометрій до половини
IC	Пухлина інфільтрує більше половини міометрія
II	Пухлина поширюється на шийку матки
IIA	Залучення лише залоз
IIB	Інвазія строми шийки матки
III	Поширення пухлини за межі матки
IIIA	Пухлина поширюється на серозну оболонку матки та/чи додатки, виявляється в перитонеальних змивах/асциті
IIIB	Ураження піхви
IIIC	Метастази в тазові чи парааортальні лімфатичні вузли
IV	Пухлина поширюється на сусідні органи чи є віддалені метастази
IVA	Пухлина поширюється на сечовий міхур та/чи слизову оболонку товстої кишки
IVB	Віддалені метастази, включаючи ураження внутрішньочеревних та пахових лімфатичних вузлів

Найчастіше виявляють ендометріодну карциному, її частка від загальної кількості злоякісних новоутворень становить 75–80%. До інших гістологічних варіантів раку ендометрія належать: муциозна, серозна та світлоклітинна аденокарциноми, а також плоскоклітинна, перехідно-клітинна, дрібноклітинна, змішана та недиференційована карциноми.

ДІАГНОСТИКА РАКУ ЕНДОМЕТРІЯ

Морфологічна діагностика відіграє вирішальну роль у виявленні раку ендометрія, диференційній діагностиці та подальшій тактиці лікування пацієнток. З метою отримання матеріалу використовують дилатацію та кюретаж із морфологічним дослідженням матеріалу (D&C – Dilatation and Curettage), які все ще лишаються основним методом обстеження пацієнток з раком ендометрія, та гістероскопію з біопсією ендометрія [10, 11].

Нові діагностичні підходи включають трансвагінальну ультрасонографію та гістероскопію з біопсією. Застосування ультразвукового дослідження дозволяє виміряти товщину ендометрія, а проведення гідросонографії дає можливість диференціювати локальні та дифузні патологічні утворення.

Диференційна діагностика між доброякісними та злоякісними захворюваннями побудована на результатах морфологічного дослідження. У складних випадках гістологічний діагноз повинен бути підтверджений імуногістохімічними та молекулярними дослідженнями. Проведення імуногістохімічного дослідження рекомендовано для диференційної діагностики між атиповою гіперплазією ендометрія/інтраепітеліальною гіперплазією ендометрія та доброякісними імітаціями (при втраті експресії PTEN та PAX-2), між серозним інтраепітеліальним раком ендометрія та його імітаціями (при втраті експресії p53). Не показано застосування імуногістохімічного дослідження при диференційній діагностиці між атиповими поліпійдними аденоміомами та атиповою гіперплазією ендометрія/інтраепітеліальною гіперплазією ендометрія, оскільки при цих станах немає характерних діагностичних ознак.

При підозрі на наявність раку ендометрія за допомогою імуногістохімічного дослідження проводиться визначення таких маркерів, як рецептори до естрогенів, віментин, раково-ембріональний антиген (CEA), p16. Отримані дані дослідження маркерів повинні бути оцінені в клінічному та гістологічному контексті. Дослідження пухлинного гена Вільмса (*WT-1*) проводять для визначення походження серозної карциноми. Визначення онкомаркера CA-125 не має ніякої клінічної цінності при раку ендометрія [11].

Методи візуалізації (комп’ютерна томографія – КТ, магнітно-резонансна томографія – МРТ, позитронно-емісійна томографія, поєднана з комп’ютерною томографією, – ПЕТ-КТ, ПЕТ-КТ з 2-флуоро-2-деокси-Д-глюкозою, ультразвукове дослідження) застосовують для оцінки ураження органів малого таза, лімфатичних вузлів, очеревини та наявності віддалених метастазів [12, 13].

Передопераційне обстеження повинно включати: збір сімейного анамнезу; загальну оцінку супутніх захворювань; геріатричну оцінку, якщо це доречно; клінічний огляд, у тому числі вагінальне дослідження; трансвагінальне чи трансректальне ультразвукове дослідження; рентгенографію органів черевної порожнини; загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові; повну морфологічну оцінку матеріалу ендометрія (гістологічний тип та ступінь диференціації (G)). Якщо планується проведення лімфодисекції при I клінічній стадії і ступені диференціації пухлини G1–2, з метою визначення ступеня інвазії міометрія необхідно оцінити результати ультразвукового дослідження та МРТ, а також провести інтраопераційне гістологічне дослідження.

ЛІКУВАННЯ РАКУ ЕНДОМЕТРІЯ

Вибір методу лікування пацієнток залежить від таких основних факторів: вік, загальний стан, репродуктивні плани хворої, ступінь вираженості обмінно-ендокринних порушень; гістологічний тип пухлини, ступінь її диференціації, розміри,

локалізація в порожнині матки, поширеність пухлинного процесу.

Основним методом лікування хворих на рак ендометрія є хірургічний, який залежно від прогнозу захворювання доповнюється променевим лікуванням, гормоно- або хіміотерапією. На сучасному етапі є можливість проведення консервативного лікування з метою збереження фертильності у ретельно відібраній групі пацієнток.

Основні принципи консервативного лікування

Консервативне лікування з метою збереження репродуктивної функції можна застосовувати для пацієнток з атиповою гіперплазією ендометрія/інтраепітеліальною гіперплазією ендометрія або раком ендометрія I стадії зі ступенем диференціації G1. Дилатацію та кюретаж або/та гістероскопію необхідно проводити для отримання результатів гістологічного дослідження. Гістологічне дослідження повинно бути виконане досвідченим патоморфологом. А для підтвердження відсутності інвазії в міометрій має бути проведена високоякісна МРТ або, як альтернативний метод, ультразвукове дослідження досвідченим спеціалістом.

Пацієнтці необхідно повідомити про те, що консервативне лікування не є стандартним методом лікування, вимагає постійного та регулярного спостереження, а в подальшому — проведення гістеректомії.

Консервативне лікування включає призначення препаратів прогестерону, медроксипрогестерону ацетату (400–600 мг/добу), мегестролу ацетату (160–320 мг/добу), а також застосування внутрішньоматкової рилізінг-системи з левоноргестрелом з/без аналогів гонадотропін-рилізінг гормону [14, 15].

Для оцінки ефективності лікування кожні 6 міс проводять дилатацію та кюретаж, гістероскопію з подальшим гістологічним дослідженням матеріалу та діагностичне дослідження з візуалізацією. При відсутності ефекту від лікування необхідно виконати стандартне хірургічне лікування (гістеректомію).

Групи пацієнток з повним ефектом лікування необхідно рекомендувати планувати вагітність та направити їх до репродуктивних клінік. При бажанні пацієнток цієї групи відтермінувати планування вагітності застосовується підтримувальна терапія протягом наступних 6 міс. Після виношування та народження дитини пацієнткам рекомендоване проведення гістеректомії та білатеральної сальпінгофоректомії. Питання збереження яєчників необхідно вирішувати з врахуванням віку пацієнтки та наявності генетичних факторів ризику. Стандартне хірургічне лікування необхідно виконувати у пацієнток, у яких виник рецидив захворювання після ефективного застосування консервативного лікування [3].

Основні принципи хірургічного лікування

Для визначення обсягу хірургічного лікування дуже важливо ретельно оцінити кожен конкретний випадок із застосуванням сучасних методів досліджень.

Використання малоінвазивних технік хірургічного лікування не впливає на рівень загальної виживаності та може бути рекомендоване для лікування хворих низької, проміжної, високопроміжної груп ризику захворювання, а також може бути виконане навіть у пацієнток високої групи ризику. Хворим, у яких неможливо провести хірургічне лікування лапаротомним чи лапароскопічним методами, або відібраній групі пацієнток низького ризику можна виконати гістеректомію та аднексектомію вагінальним доступом. При наявності протипоказань до хірургічного лікування необхідно проводити променеву чи гормонотерапію [16].

Виконання лімфодисекції дозволяє повноцінно провести стадіювання раку ендометрія та визначити необхідність в подальшому призначенні ад'ювантної терапії. Однак терапевтичний ефект від проведення лімфодисекції ще досі невідомий. Ураження парааортальних лімфатичних вузлів зазвичай пов'язане з наявністю метастазів вище рівня нижньої брижової артерії, тому проведення систематичної тазової та па-

раортальної лімфодисекції повинно бути зроблено до рівня ниркових вен (рис. 1).

Лімфодисекція сигнальних лімфовузлів є своєрідним компромісом між проведенням повної лімфодисекції та її відсутністю. Застосування цього виду лімфодисекції дозволяє визначити невеликі метастази та солітарні пухлинні клітини. Але наразі немає даних, які підтверджують важливість проведення лімфодисекції сигнальних вузлів.

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

Застосування лімфодисекції не рекомендовано групі хворих низького ризику захворювання (I стадія ендометрію-їдного раку, G1–2, глибина інвазії міометрія <50%). У той же час її необхідно проводити для стадіювання в групі хворих проміжного (I стадія, G1–2, глибина інвазії міометрія ≥50%) чи високопроміжного (G3, глибина інвазії міометрія <50%) ризику захворювання [17, 18].

При I стадії раку ендометрія стандартом хірургічного лікування є виконання тотальної гістеректомії з двобічною аднексектомією без вагінальної манжетки та з/без лімфодисекції (залежно від групи ризику захворювання). Збереження яєчників можливе в групі хворих віком <45 років, з I стадією

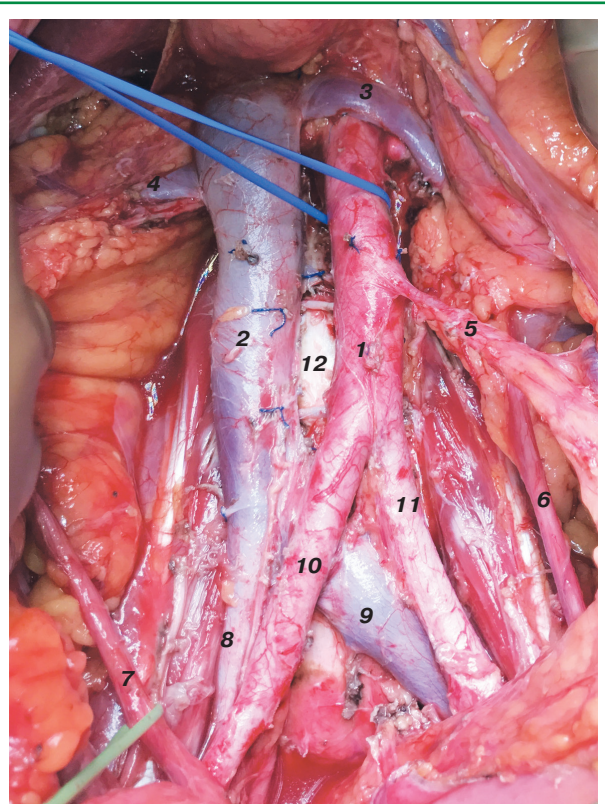


Рис. 1. Вид операційного поля після проведеної оптимальної циторедукції, тазової та парааортальної лімфодисекції з приводу поширеного раку ендометрія. 1 — черевна частина аорти (aorta abdominalis); 2 — нижня порожниста вена (v. cava inferior); 3 — ліва ниркова вена (v. renalis sinistra); 4 — права ниркова вена (v. renalis dextra); 5 — нижня брижова артерія (a. mesenterica inferior); 6 — лівий сечовід (ureter sinister); 7 — правий сечовід (ureter dexter); 8 — права загальна клубова вена (v. iliaca communis dextra); 9 — ліва загальна клубова вена (v. iliaca communis sinistra); 10 — права загальна клубова артерія (a. iliaca communis dextra); 11 — ліва загальна клубова артерія (a. iliaca communis sinistra); 12 — грудноперекова фасція (fascia thoracolumbalis)

ендометрію раку та інвазією міометрія <50% та при відсутності явних захворювань яєчників. Водночас видалення маткових труб є обов'язковим.

Для групи пацієнок із сімейним раковим анамнезом, включаючи синдром раку яєчника, наприклад синдромом Лінча, не рекомендоване хірургічне лікування зі збереженням яєчників.

Хірургічне лікування хворих з II стадією раку ендометрія включає проведення тотальної гістеректомії з білатеральною сальпінгоофоректомією та тазової лімфодисекції (видаляються загальні, зовнішні, внутрішні клубові та обтураторні лімфатичні вузли). Але у певних випадках, таких як явне ураження параметрія, виконують модифіковану (тип В) або радикальну гістеректомію типу А з метою отримання чистих країв рани від пухлинних тканин. Лімфодисекція проводиться при клінічно або інтраопераційно встановленій II стадії захворювання [17–20].

При поширеному раку ендометрія (III–IV стадії) та рецидивах виконується повна циторедукція макроскопічних пухлинних утворень. Виконання оптимальної циторедукції покращує рівень загальної виживаності. Однак проведення системної тазової та парааортальної лімфодисекції не повинно бути рутинним, оскільки не впливає на виживаність від прогресування захворювання та загальну виживаність. Видалення пухлинних утворень показано пацієнткам із місцево-поширеними пухлинами та при ізольованому місцевому рецидиві після радіотерапії за умови отримання чистих країв рани від пухлинних тканин. При рецидивах, за наявності технічної можливості, проводять резекцію всіх олігометастазів

та метастазів у тазових та заочеревинних лімфатичних вузлах (рис. 2). Метою паліативного хірургічного лікування є зменшення вираженості таких симптомів, як кровотечі та кишкова непрохідність.

Стандарти лікування при інших гістологічних типах раку ендометрія такі самі, як при ендометрію раку. Лімфодисекція проводиться при I стадії захворювання, інвазії $\geq 50\%$ товщі ендометрія. Виконання оментектомії не є обов'язковим при карциносаркомі, світлоклітинній та недиференційованій карциномі ендометрія, але показано при серозній карциномі.

Принципи ад'ювантної терапії при раку ендометрія

Стратегія ад'ювантної терапії побудована згідно з групами ризику раку ендометрія. Ад'ювантну терапію не проводять при низькому ризику захворювання.

Хворим з проміжним ризиком захворювання застосовують пільгову брахітерапію та дистанційну променевою терапію з метою зниження розвитку вагінального рецидиву. Доведено, що ефективність дистанційної променевої терапії така ж, як і брахітерапії, але водночас токсичність її менша. Пацієнткам віком <60 років можна не проводити ад'ювантну променевою терапію [21, 22].

При раку ендометрія високопроміжного ризику з негативними лімфатичними вузлами застосовують ад'ювантну брахітерапію, хоча її відсутність також є альтернативним варіантом. При захворюванні високопроміжного ризику без проведеного хірургічного стадіювання лімфовузлів виконання ад'ювантної дистанційної променевої терапії однозначно знижує ризик виникнення вагінального рецидиву при наявності ураження лімфоваскулярного простору (lymphovascular space involvement — LVSI). Ад'ювантна брахітерапія показана при низькодиференційованій пухлині та відсутності LVSI для зниження ризику виникнення вагінального рецидиву. Ефективність застосування хімотерапії сумнівна.

Стандартом лікування хворих з високим ризиком захворювання є дистанційна променевою терапія на проєкцію таза. Ад'ювантна дистанційна променевою терапія на обмежені ділянки проводиться при I стадії, високому ризику захворювання для зниження ризику розвитку локально-регіонарного рецидиву. Поєднання цього методу з брахітерапією є альтернативним варіантом лікування для зниження ризику вагінального рецидиву. При захворюванні високого ризику, I стадії без проведеного хірургічного стадіювання лімфовузлів застосування ад'ювантної дистанційної променевої терапії дозволяє підвищити рівень віддаленої виживаності без рецидивів. Наразі немає достатньої кількості даних, що підтверджують ефективність застосування комбінації хімотерапії і дистанційної променевої терапії та для порівняння використання цих методів окремо у хворих високого ризику з I стадією захворювання [3, 18].

При захворюванні високого ризику і II стадії раку ендометрія з негативними лімфатичними вузлами після проведення простої гістеректомії застосування вагінальної брахітерапії рекомендоване для зниження ризику розвитку тазових рецидивів при захворюванні зі ступенем диференціації G1–2 та відсутністю LVSI. Дистанційна променевою терапія на обмежені ділянки з метою підсилення лікувального ефекту брахітерапії застосовується при захворюванні зі ступенем диференціації G3 та наявністю LVSI. А також при захворюванні зі ступенем диференціації G3 чи при явних ознаках LVSI показано застосування послідовної ад'ювантної хімотерапії. Доведено, що проведення хімотерапії у хворих з II стадією раку ендометрія, високим ризиком захворювання без залишкових явищ після хірургічного лікування підвищує рівень виживаності від прогресування хвороби та рівень онкоспецифічної виживаності. А також у пацієнок такої групи проводять дистанційну променевою терапію для зниження ризику виникнення рецидиву, покращення рівня виживаності від прогресування захворювання та рівня загальної виживаності [3, 23].

На сьогодні є багато досліджень, які підтверджують, що поєднання хімотерапії та дистанційної променевої терапії



Рис. 2. Макропрепарат після проведеної оптимальної циторедукції, тазової та парааортальної лімфодисекції з приводу поширеного раку ендометрія. 1 — матка; 2 — пухлинозмінені ліві додатки; 3 — великий сальник; 4 — пухлинозмінений жовчний міхур; 5 — парааортальні лімфовузли; 6 — ліві клубові лімфовузли; 7 — праві клубові лімфовузли; 8 — обтураторні лімфовузли

при стадіях захворювання IIIA, IIIB та IIIC1 має кращий ефект, ніж застосування лише одного методу лікування.

При стадії захворювання IIIC2 доведено ефективність застосування хіміотерапії та дистанційної променевої терапії на обмежені ділянки.

Отже, хіміотерапію на основі препаратів платини проводять лише у хворих з I стадією, G3 та наявністю несприятливих факторів ризику (вік пацієнтки, наявність LVSI, великий об'єм пухлини) та пацієнок з II–III стадією захворювання [2, 3, 25].

За результатами поточних досліджень не підтверджено ефективність застосування гормонотерапії прогестинами в ад'ювантному режимі.

При високому ризику серозного та світлоклітинного раку ендометрія після повноцінного стадіювання проводять: хіміотерапію; вагінальну брахітерапію (стадія IA, відсутність LVSI); поєднання дистанційної променевої терапії та хіміотерапії (стадія \geq IB), особливо при наявності уражених лімфатичних вузлів. А також необхідно застосовувати хіміотерапію та дистанційну променеву терапію при карциносаркомі та недиференційованих пухлинах тіла матки.

Основні принципи лікування поширеного раку ендометрія та рецидивів

На сьогодні немає остаточного консенсусу в стандартах лікування жінок з поширеним раком ендометрія (IIIA–IV стадії за FIGO). Застосовується поєднання хірургічного лікування з радіотерапією та/або хіміотерапією [2, 3].

Радіотерапія застосовується при нерезектабельних первинних пухлинах та у випадках, в яких неможливо виконати хірургічне лікування з приводу наявності медичних протипоказань. При тазових рецидивах вибором методу лікування є хірургічне, радіотерапія (центральный рецидив) або хіміорадіотерапія (регіональний рецидив). Пацієнткам, які належать до групи високого ризику виникнення системних рецидивів, при рецидиві в піхву чи тазові лімфатичні вузли показано застосування хіміорадіотерапії. Хіміотерапія чи хірургічне лікування з подальшою радіотерапією показано хворим з масивним ураженням лімфатичних вузлів [2, 3, 27, 28].

Повторне опромінення з візуальним контролем можна використовувати у відібраних групах хворих. Але у клінічних випробуваннях недостатньо даних щодо застосування цієї методики [24].

Проведення променевої терапії з паліативною метою показано хворим з місцевими чи системними рецидивами з наявністю таких симптомів захворювання, як кровотеча, метастази в кістках, больовий синдром при рецидивах в лімфатичні вузли [2, 3, 18, 24].

Принципи гормонотерапії при раку ендометрія

Гормонотерапія показана при поширеному раку ендометрія та його рецидивах. Цей метод лікування застосовується як перша лінія системної терапії у групі пацієнок із позитивними естроген-прогестероновими рецепторами (PgR-позитивні), ступенем диференціації G1–2 та повільним прогресуванням захворювання. При рецидивах хвороби необхідно обов'язково проводити біопсію, оскільки може бути різний стан рецепторів між первинними та рецидивними пухлинами. Застосовують медроксипрогестерону ацетат 200 мг або мегестролу ацетат 300 мг, а також інші препарати (тамоксифен, фулвестрант та інгібітори ароматази) [3, 14, 15].

Принципи хіміотерапії при раку ендометрія

Рак ендометрія досить чутливий до хіміотерапії. Найбільш активними препаратами в лікуванні раку ендометрія є антрацикліни, препарати платини, таксани. Стандартною схемою лікування є карбоплатин + паклітаксел, яка ефективна та менш токсична порівняно зі комбінацією цисплатин + доксорубіцин + паклітаксел. Схему хіміотерапії карбоплатин + паклітаксел призначають тривалістю 6 курсів, через кожні 3 тиж. При III–IV стадії серозної та світлоклітинної карциноми застосування схеми терапії на основі препаратів платини під-

вищу рівень виживаності від прогресування захворювання та рівень загальної виживаності [2, 3, 25].

Схеми хіміотерапії, які застосовуються в лікуванні епітеліального раку яєчника, можуть використовуватися в терапії серозного та світлоклітинного раку тіла матки [26].

Принципи таргетної терапії при раку ендометрія

Існує велика кількість специфічних генних аномалій та аберантних сигнальних каскадів, які можуть стати перспективними цілями (включаючи PI3K/PTEN/AKT/mTOR, RAS-MAPK та шляхи ангіогенезу, ER/PgR альтератації та дефіцит гомологічної рекомбінації [HRD]/мікростателітну нестабільність [MSI]). У клінічних випробуваннях із таргетними препаратами досліджується їх важливість у лікуванні раку ендометрія. Препарати, направлені на PI3K/mTOR сигнальні каскади та ангіогенез, показали активність у клінічних дослідженнях, але на сьогодні вони ще не затверджені для клінічного застосування [2, 3].

СПОСТЕРЕЖЕННЯ

Рекомендована частота оглядів при диспансеризації — кожні 3–4 міс протягом перших 2 років, потім — кожні 6 міс до 5 років. Додаткові клінічні дослідження проводяться при необхідності. ПЕТ-КТ є кращим та більш специфічним методом дослідження при оцінюванні рецидивів раку ендометрія, ніж КТ [2, 3].

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Федоренко З.П., Михайлович Ю.Й., Гулак Л.О. та ін. (2018) Рак в Україні 2016–2017. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюл. Нац. канцер-реєстру України, 19, 136 с.
2. Воробьева Л.И. (2012) Практическая онкология. Киев, 228 с.
3. ESMO Guidelines Gynaecological Malignancies (2016). Електронний ресурс: <https://www.esmo.org/Guidelines/Gynaecological-Cancers>
4. Adán-Merino L., Aldeguer-Martínez M., Alonso-Gamarrá E. et al. (2018) Diagnosis and clinical behavior in patients with Lynch-like syndrome. Rev. Gastroenterol. Mex., 83(4): 470–474.
5. Ryan N.A.J., Blake D., Cabrera-Dandy M. et al. (2018) The prevalence of Lynch syndrome in women with endometrial cancer: a systematic review protocol. Systematic Reviews, 7: 121.
6. La Russa M., Zapardiel I., Halaska M.J. et al. (2018) Conservative management of endometrial cancer: a survey amongst European clinicians. Arch. Gynecol. Obstet., 298(2): 373–380.
7. Singh S., Resnick K.E. (2017) Lynch syndrome and endometrial cancer. South. Med. J., 110(4): 265–269.
8. Dashti S.G., Chau R., Ouakrim D.A. et al. (2015) Female hormonal factors and the risk of endometrial cancer in Lynch syndrome. JAMA, 314(1): 61–71.
9. Ding D.C., Chen W., Wang J.H., Lin S.Z. (2018) Association between polycystic ovarian syndrome and endometrial, ovarian, and breast cancer: A population-based cohort study in Taiwan. Medicine (Baltimore), 97(39): e12608.
10. Matteson K.A., Robison K., Jacoby V.L. (2018) Opportunities for early detection of endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding. JAMA Intern. Med., 178(9): 1222–1223.
11. Bonte A.S., Luyckx A., Wyckmans L. et al. (2018) Quality indicators for the management of endometrial, cervical and ovarian cancer. Eur. J. Surg. Oncol. doi: 10.1016/j.ejso.2018.10.051
12. Lin M.Y., Dobrotvir A., McNally O. et al. (2018) Role of imaging in the routine management of endometrial cancer. Int. J. Gynaecol. Obstet., 143(2): 109–117.
13. Laifer-Narin S.L., Genestine W.F., Okechukwu N.C. et al. (2018) The role of computed tomography and magnetic resonance imaging in gynecologic oncology. PET Clin., 13(2): 127–141.
14. Tomica D., Ramić S., Danolić D. et al. (2018) Impact of oestrogen and progesterone receptor expression in the cancer cells and myometrium on survival of patients with endometrial cancer. J. Obstet. Gynaecol., 38(1): 96–102.
15. Pal N., Broadus R.R., Urbauer D.L. et al. (2018) Treatment of low-risk endometrial cancer and complex atypical hyperplasia with the levonorgestrel-releasing intrauterine device. Obstet. Gynecol., 131(1): 109–116.
16. Asher R., Obermair A., Janda M., Gebski V. (2018) Disease-free and survival outcomes for total laparoscopic hysterectomy compared with total abdominal hysterectomy in early-stage endometrial carcinoma: a meta-analysis. Int. J. Gynecol. Cancer, 28(3): 529–538.
17. Kato K., Okamoto S., Ota E., Takeshima N. (2018) Secondary debulking surgery for para-aortic nodal recurrence in endometrial cancer requiring circumferential resection of the inferior vena cava. Gynecol. Oncol., 149(1): 221–222.
18. Lucic N., Draganovic D., Sibinic S. et al. (2017) Myometrium invasion, tumour size and lymphovascular invasion as a prognostic factor in dissemination of pelvic lymphatics at endometrial carcinoma. Med. Arch., 71(5): 325–329.
19. Papathelemis T., Hassas D., Gerken M. et al. (2018) There a benefit of lymphadenectomy for overall and recurrence-free survival in type I FIGO IB G1-2 endometrial carcinoma? A retrospective population-based cohort analysis. J. Cancer Res. Clin. Oncol., 144(10): 2019–2027.
20. Свинцицкий В.С., Воробьева Л.И., Стаховский Э.А. и др. (2013) Расширенная гистерэктомия (C, nerve-sparing dissection) у больных инвазивным раком шейки матки. Клини. онкология, 2(10): 72–78.
21. Scharl S., Papathelemis T., Kronberger K. et al. (2018) Does post-operative radiochemotherapy improve survival in high-grade endometrial cancer patients? Results of a population-based cohort analysis of a cancer registry. Arch. Gynecol. Obstet., 297(5): 1245–1253.

22. Modh A., Ghanem A.I., Burmeister C. et al. (2018) What is the optimal adjuvant treatment sequence for node-positive endometrial cancer? Results of a national cancer database analysis. *Int. J. Gynecol. Cancer*, 28(2): 248–253.
23. Lester-Coll N.H., Young M.R., Park H.S. et al. (2017) Adjuvant therapy use and survival in stage II endometrial cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer*, 27(9): 1904–1911.
24. Lopes J., Horta M., Cunha T.M. (2018) Endometrial cancer after radiation therapy for cervical carcinoma: A radiological approach. *Eur. J. Radiol.*, 105: 283–288.
25. Kogan L., Laskov I., Amajoud Z. et al. (2017) Dose dense carboplatin paclitaxel improves progression free survival in patients with endometrial cancer. *Gynecol. Oncol.*, 147(1): 30–35.
26. Bogani G., Ditto A., Leone Roberti Maggiore U. et al. (2018) Neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery for unresectable stage IVB serous endometrial cancer. *Tumori*. doi: 10.1177/0300891618784785
27. Connor E.V., Rose P.G. (2018) Management strategies for recurrent endometrial cancer. *Expert. Rev. Anticancer Ther.*, 18(9): 873–885.
28. Sari M.E., Yalcin I., Sahin H. et al. (2018) Risk factors for paraaortic lymph node metastasis in endometrial cancer. *Int. J. Clin. Oncol.*, 22(5): 937–944.

Клинические рекомендации по диагностике и лечению рака эндометрия

В.С. Свиницкий, Е.П. Ренкас

Национальный институт рака, Киев

Резюме. Рак эндометрия занимает второе место в структуре злокачественных новообразований женской половой системы. На современном этапе определяется непрерывное увеличение количества случаев данной патологии, особенно среди женщин молодого возраста. Высокая распространенность рака эндометрия, значительные социально-экономические затраты и психомедицинские факторы обуславливают актуальность данной проблемы и необходимость поиска новых методов скрининга, диагностики и лечения. Стадия, степень дифференциации, гистологический тип являются основными факторами прогноза и выбора методов лечения пациенток с раком эндометрия. Выделение групп риска заболевания на основе клинико-патологических прогностических факторов позволяет подобрать адекватную адьювантную терапию. Выбор метода лечения пациенток зависит от следующих основных факторов: возраст, общее состояние, репродуктивные планы больной, степень выраженности обменно-эндокринных нарушений; гистологический тип опухоли, степень ее дифференциации, размеры, локализация в полости матки, распространенность опухолевого процесса. Основные принципы хирургического лечения заключаются в индивидуальном подборе объема хирургического вмешательства, выполнении адекватной лимфодиссекции, устранении рецидива и метастазов. Лучевое лечение и химиотерапия чаще применяются в адьювантном режиме, а также при невозможности проведения хирургического лечения. Гормонотерапия показана при консервативном лечении начального процесса рака эндометрия, а также при распространенном заболевании и рецидивах. Эффективность применения таргетной терапии еще до конца не изучена. Представленные рекомендации построены на данных клинических рекомендаций по ведению пациенток со злокачественными новообразованиями женской половой системы Европейской ассоциации медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology) за 2016 г. и обновленные на основе обзора литературы за последние 5 лет с использованием поискового ресурса PubMed.

Ключевые слова: рак эндометрия; клинические рекомендации; методы диагностики; хирургическое лечение; лучевая терапия; химиотерапия; гормонотерапия.

Clinical guidelines for the diagnostic and treatment of the endometrial cancer

V.S. Svintsitskiy, O.P. Renkas

National Cancer Institute, Kyiv

Summary. Endometrial cancer takes second place in the malignant neoplasms' structure of women reproductive system. Nowadays the rapid growth of the following pathology appears especially within group of young females. The high prevalence of endometrial cancer, significant socio-economic costs and psycho-medical factors determine the relevance of this problem and the need for new methods for screening, diagnosis and treatment. Stage, degree of differentiation and histological type are the main factors of prognosis and selection of treatment methods for patients with endometrial cancer. And also the creation of risk groups of the disease on the basis of clinical and pathological prognostic factors allows us to select adequate adjuvant therapy. The selection of the treatment method for women patients also depends on the following main factors such as age, general health condition, reproductive plans of the patient, degree of severity of metabolic-endocrine disorders; histological type of tumor, degree of its differentiation, size, localization in the uterine cavity, prevalence of the tumor process. The basic principles of surgical treatment are the individual selection of surgical intervention, the implementation of adequate lymphatic dissociation, elimination of relapse and metastases. Radiotherapy and chemotherapy are more often used in adjuvant treatment, as well as in the absence of surgical treatment. Hormonal therapy is used in the conservative treatment of the initial process of endometrial cancer, as well as in widespread disease and recurrence. The effectiveness of targeting therapy has not been studied yet. The presented recommendations are based on the data of clinical recommendations of the malignant neoplasms of the female reproductive system of the European Society for Medical Oncology (ESMO) for 2016, updated on the basis of a review of the literature over the past 5 years using the PubMed search engine.

Key words: endometrial cancer; clinical recommendations; diagnostic methods; surgical treatment; radiation therapy; chemotherapy; hormone therapy.

Адреса:

Ренкас Елена Павлівна
03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43
Національний інститут раку
E-mail: renkas.elen@gmail.com

Correspondence:

Renkas Olena
33/43 Lomonosova str., Kyiv 03022
National Cancer Institute
E-mail: renkas.elen@gmail.com