

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «СЕВЕРО-ЗАПАДНЫЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. И.И.

МЕЧНИКОВА»

МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
ОНКОЛОГИИ ИМ. Н.Н. ПЕТРОВА»

МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ТРИФАНОВ

Юрий Николаевич

**ВОЗМОЖНОСТИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ В  
ЛЕЧЕНИИ РАКА ЭНДОМЕТРИЯ У ЖЕНЩИН СТАРШЕ 70 ЛЕТ**

14.01.12. – онкология

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Е.А. Ульрих

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

И.В. Берлев

Санкт-Петербург

2018 год

## Оглавление

Оглавление .....	2
Список используемых сокращений .....	4
ВВЕДЕНИЕ .....	5
Актуальность проблемы .....	5
Степень разработанности темы .....	7
Цель исследования: .....	7
Задачи: .....	8
Новизна исследования .....	8
Теоретическая и практическая значимость работы .....	8
Методология и методы исследования .....	9
Положения, выносимые на защиту .....	12
Внедрение результатов .....	13
ГЛАВА I .....	15
Обзор литературы.....	15
1.1. Эпидемиология, заболеваемость, смертность и выживаемость больных раком эндометрия .....	15
1.2. Пожилой возраст и рак эндометрия .....	20
1.3. Этиопатогенез рака эндометрия .....	21
1.4. Лечение рака эндометрия.....	25
1.5. Адьювантное лечение рака эндометрия .....	27
1.6. Хирургическое лечение пожилых людей .....	28
1.6.1. Предоперационная оценка пожилых пациентов .....	30
1.7. Лапароскопия в лечении больных РЭ .....	33
1.8. Хирургическое лечение больных РЭ пожилого возраста .....	35
1.9 Качество жизни больных раком эндометрия .....	39
ГЛАВА II .....	42

Материалы и методы.....	42
2.1 Материалы исследования.....	42
2.1.1 Клиническая характеристика исследуемых групп пациентов .....	42
2.1.2 Дизайн исследования.....	43
2.2. Методы исследования.....	44
1.3. Особенности хирургического лечения.....	47
1.4. Оцениваемые интра- и послеоперационные показатели.....	50
1.5. Статистическая обработка данных.....	54
ГЛАВА III.....	56
Результаты собственных исследований.....	56
3.1. Клиническая характеристика групп больных .....	56
3.2 Интраоперационные характеристики больных РЭ старше 70 лет.....	64
3.3 Особенности течения послеоперационного периода больных РЭ старше 70 лет .....	69
3.4 Адьювантная терапия больным раком тела матки старше 70 лет.....	77
3.5. Общая и безрецидивная выживаемость больных РЭ старше 70 лет после хирургического лечения.....	77
3.6 Качество жизни больных раком тела матки старше 70 лет.....	81
ГЛАВА IV .....	85
Заключение .....	85
Выводы .....	95
Практические рекомендации.....	97
Список литературы .....	98

## Список используемых сокращений

РЭ – рак эндометрия.

ESMO – Европейское Сообщество медицинских онкологов.

FIGO – федерация акушеров-гинекологов

ASA - Американское общество анестезиологов-реаниматологов.

ESGO – Европейское общество гинекологов-онкологов.

GLOBOCAN – международная федерация по исследованию онкологических заболеваний.

ВОЗ (WHO) – Всемирная Организация Здравоохранения.

ГБ – гипертоническая болезнь.

АД – артериальное давление.

ИМТ – индекс массы тела.

мм.рт.ст. – миллиметров ртутного столба.

РФ – Российская Федерация.

ИБС – ишемическая болезнь сердца.

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

ИВЛ – искусственная вентиляция легких.

ОВ- общая выживаемость.

БРВ – безрецидивная выживаемость.

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность проблемы

Рак эндометрия (РЭ) занимает ведущее место в структуре онкогинекологической заболеваемости в экономически развитых странах. По данным GLOBOCAN наблюдается ежегодный рост заболеваемости - так в 2008 году во всем мире было зарегистрировано 287 000 новых случаев РЭ, а в 2012 году этот показатель составил 320 000 случаев [62]. В Российской Федерации заболеваемость раком эндометрия с каждым годом увеличивается, и, если в 2005 году в РФ число случаев заболевания РЭ составляло, в среднем, 17 тысяч [16], то в 2015 году диагностировано уже более 24 тыс. новых случаев карцином эндометрия, или 17,57 случаев на 100.000 женского населения («стандартизованный показатель»). Увеличение средней продолжительности частично обосновывает рост заболеваемости РЭ, при этом средний возраст заболевших в РФ составляет 62 года, а пик заболеваемости приходится на женщин в возрасте 60-69 лет, а после 70 лет несколько снижается [13].

В последние годы одной из демографических тенденций является увеличение средней продолжительности жизни. В 2010 году на Земле численность людей пожилого возраста превысила 750 млн человек, а к 2020 году составит более 1 млрд человек. Быстрее всего увеличение количества пожилых людей протекает в экономически развитых странах [114]. Национальный институт по проблемам старения считает, что в 2050 году люди в возрасте 65 лет и старше будут составлять 16% мирового населения, при этом большую часть данной группы будут составлять женщины. В Европе самый высокий процент пожилых людей в мире: в настоящее время около 20%, и, по прогнозам, увеличится до 30% в 2060 году [61].

С онкологической точки зрения сам возраст является одним из основных факторов риска развития злокачественных новообразований. Заболеваемость и

биологическая активность РЭ увеличивается с возрастом, что связано с увеличением факторов риска [98,107].

При этом, сам возраст, как показывают некоторые исследования, ухудшает прогноз данного заболевания не только за счет более агрессивного течения опухолевого процесса [7,24,27,116], но и за счет менее активной хирургической тактики, в связи с выраженным коморбидным фоном больных [116].

Хирургический метод является основным в лечении РЭ. Но хирургическое лечение у пожилых людей представляет определенные трудности. С одной стороны - у данных больных увеличивается количество неблагоприятных форм опухоли и повышается стадия заболевания на момент установки диагноза, что требует более обширных хирургических вмешательств, а с другой стороны – немолодой возраст и большое количество сопутствующих заболеваний - повышают риск развития интра- и послеоперационных осложнений и приводят к ограничению пациентов в радикальном лечении, которое заключается в уменьшении объема операции или в полном отказе от хирургического лечения, либо в отказе от проведения последующей адъювантной терапии, что ухудшает прогнозы лечения данной категории больных [16, 116].

Непосредственно хирургические осложнения в несколько раз выше у людей старше 70 лет, по сравнению с более молодыми пациентами, даже с учетом схожих сопутствующих заболеваний [115]. Послеоперационная смертность так же в несколько раз выше у людей старше 70 лет и в 3-7 раз выше у лиц старше 80 лет, опять же, при учете одинаковых сопутствующих заболеваний [26].

Ввиду того, что пожилые люди, зачастую, за счет сопутствующих заболеваний, ограничены в полноценной физической активности - немаловажным фактором в их лечении является сохранение высокого уровня качества жизни после перенесенного лечения.

## **Степень разработанности темы**

В отечественной литературе не найдено сравнительных исследований хирургического лечения рака эндометрия у больных пожилого возраста, в то же время в зарубежной литературе находятся единичные исследования на эту тему, с небольшим количеством больных в группах.

Практически все авторы публикаций сходятся во мнении, что коморбидный фон больных влияет на особенности хирургического лечения и течение послеоперационного периода у данной категории пациентов, но однозначного мнения по поводу выбора операционного доступа и объеме операции в литературе нет. Некоторые авторы отмечают преимущества лапаротомного доступа [71,109], мотивируя это более радикальным объемом хирургического лечения, некоторые авторы склоняются в пользу миниинвазивного доступа – лапароскопического [29,30,54,57] и роботизированного [109,117], обосновывая лечение более благоприятным течением послеоперационного периода и меньшим количеством осложнений, но, в то же время, отмечают высокую частоту конверсий (до 10-15%), ввиду сопутствующей патологии.

В настоящее время нет оптимальной точки зрения на выбор хирургического доступа у пациентов пожилого и старческого возраста, поэтому принято решение оценить преимущества лапароскопического доступа в лечении пациентов данных возрастных групп в новом исследовании.

### **Цель исследования:**

Определить роль лапароскопического доступа в хирургическом лечении рака эндометрия у женщин старше 70 лет.

## **Задачи:**

1. Оценить возможность и приемлимость выполнения радикальных операций лапароскопическим доступом у больных РЭ старше 70 лет.
2. Сравнить преимущества и недостатки лапароскопического и лапаротомного доступа в лечении больных РЭ старше 70 лет.
3. Сравнить отдаленные результаты лечения больных РЭ старше 70 лет перенесших операцию лапароскопическим и открытым доступами.
4. Оценить качество жизни больных РЭ старше 70 лет в течение первого года после перенесенного лечения.

## **Новизна исследования**

Впервые произведена комплексная оценка результатов лапароскопического лечения рака эндометрия у женщин старше 70 лет. Выполнено сравнение миниинвазивного и открытого доступа у больных данных возрастных групп, оценены отдаленные показатели лечения данных пациентов и произведена оценка качества жизни больных после перенесенного лечения. Определена роль лапароскопического доступа в лечении больных раком эндометрия старше 70 лет.

## **Теоретическая и практическая значимость работы**

В результате выполненной научной работы показаны преимущества лапароскопического доступа: снижение количества осложнений, уменьшение объема кровопотери во время операции, снижение частоты ограничений в радикальном лечении, благоприятное течение послеоперационного периода, несмотря на увеличение времени хирургического лечения. Возраст не является противопоказанием к выполнению хирургического лечения, при планировании



доступа и объема лечения следует в первую очередь ориентироваться на тяжесть и выраженность сопутствующей патологии.

## **Методология и методы исследования**

При выполнении исследования был проведен анализ историй болезни и клинико-лабораторных данных 160 больных РЭ, получивших первым этапом хирургическое лечение на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации в период с января 2010 года по октябрь 2017 года.

Критериями включения в исследования являлось:

- Возраст пациентки старше 70 лет
- Гистологически подтвержденный диагноз РЭ
- Первым этапом пациентке выполнялось хирургическое лечение

Критериями исключения из исследования являлось:

- IV стадия заболевания (по классификации FIGO, пересмотр 2009 года)
- Гистологически подтвержденные саркомы матки

Хирургическое лечение больных состояло из выполнения операции в объеме лапароскопической/лапаротомной экстирпации матки с двухсторонним удалением придатков, которая, по показаниям, и при наличии возможности (соматический статус пациента, течение наркоза, технические возможности), была дополнена двусторонней тазовой лимфаденэктомией. Показаниями к удалению тазовых лимфатических узлов являлось наличие риска метастазирования, установленное рекомендация Европейского общества онкологов (ESMO), Европейского общества онкологов-гинекологов (ESGO).

Для выполнения целей и задач исследования больные были разделены на две основные группы: первая группа – 80 человек (50%) - пациентки, получившие

лечение лапароскопическим доступом; вторая группа - 80 человек (50%), получивших лечение лапаротомным доступом.

В зависимости от объема хирургического лечения каждая группа была разделена на две подгруппы – в первой подгруппе выполнена экстирпация матки с двухсторонним удалением придатков матки, второй подгруппе операция была дополнена этапом тазовой лимфаденэктомии. Дизайн исследования представлен в схеме (Рис. 1).

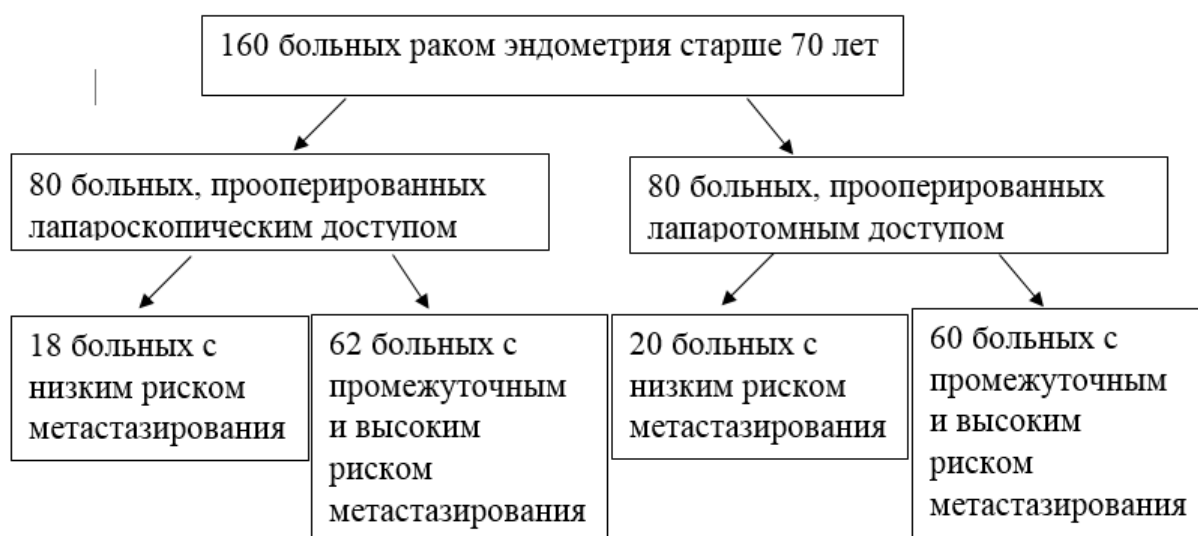


Рисунок 1. Дизайн исследования

Для выполнения поставленной задачи была создана база данных, основанная на клинических характеристиках, полученных при анализе историй болезни. Для клинического стадирования и определения объема и тактики хирургического лечения всем больным выполнялось ультразвуковое исследование и МРТ малого таза с в/в контрастированием, КТ/рентгенография органов грудной клетки, КТ/УЗИ органов брюшной полости. У 98,7% больных имелась морфологическая верификация опухолевого процесса, которую получали путем аспирационной биопсии/фракционного кюретажа полости матки. У 2х больных, ввиду невозможности получения гистологической верификации

(окклюзия влагалища или цервикального канала) лечение выполнялось на основании клинических данных.

Стадия заболевания выставлялась в соответствии с классификацией TNM 7 издания. Смешанные типы опухоли относили к морфологической группе, протекающей по менее благоприятному прогнозу.

Выбор объема хирургического лечения формировался исходя из международных клинических рекомендаций Европейского общества гинекологов-онкологов, которое учитывает гистологическую форму опухоли и глубину инвазии в миометрий.

Все операции выполнялись под общей комбинированной анестезией с применением ИВЛ. Время операции рассчитывалось с момента начала разреза до наложения последнего шва на кожу.

Лапаротомные операции осуществлялись стандартной общепринятой методикой.

У 3-х больных (3,75%) из-за опущения матки или выраженной сопутствующей патологии и плохой переносимости карбоксиперитонеума – хирургическое лечение было выполнено комбинированным доступом – лапароскопически выполнялся этап тазовой лимфаденэктомии и мобилизации связочного аппарата матки, затем матка удалялась влагалищным доступом.

Наличие спаечного процесса в брюшной полости регистрировалось, когда определялось наличие спаек, не позволяющие выполнить хирургическое лечение без их разделения.

Лимфатические узлы удалялись единым блоком, и извлекались из брюшной полости в специальных контейнерах.

У всех больных были проанализированы следующие показатели: индекс массы тела (ИМТ), Индекс коморбидности Чарлсон, шкала анестезиологического риска ASA, сопутствующие заболевания, особенности течения интраоперационного и послеоперационного периода. Кровопотеря рассчитывалась исходя из количества крови в аспираторе и с учетом операционного материала. Гемотрансфузия и повреждения внутренних органов

отнесены к интраоперационным осложнениям. Проанализировано течение послеоперационного периода, осложнения, длительность послеоперационного болевого синдрома, потребность в анальгетической терапии. Оценены онкологические показатели – общая выживаемость и безрецидивный период, произведена оценка качества жизни пациентов в течение первого года после завершения лечения.

Послеоперационные осложнения разделены на группы в соответствии со шкалой классификации послеоперационных осложнений Clavien-Dindo.

Всем больным было проведено изучение качества жизни и психоэмоционального состояния больных с использованием опросника качества жизни онкогинекологических больных "Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT-G)" (Version 4, 2002) [33].

Полученные в процессе выполнения работы клинические результаты обрабатывались с использованием программы MS Office Excel 2007 и программной системы STATISTICA for Windows (версия 10 Лиц. ВХХR310F964808FA-V) [6].

Для визуализации исходных клинических данных и результатов их анализа использовался модуль построения диаграмм системы Microsoft Office и графические возможности системы Statistica for Windows. Для представления частотных характеристик признаков построены столбиковые и круговые диаграммы. Критерием статистической достоверности получаемых выводов мы считали общепринятую в медицине величину  $p < 0,05$ . [6,18,20].

Устойчивый вывод о наличии или отсутствии достоверных различий формулировался тогда, когда имелись одинаковые по сути результаты по всему комплексу применявшихся критериев.

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

1. Лапароскопическая хирургия является методом выбора в лечении больных раком эндометрия у женщин старше 70 лет.

2. Лапароскопическая хирургия снижает количество послеоперационных осложнений и улучшает качество жизни больных после перенесенного лечения, не влияя на радикальность лечения и отдаленные результаты.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Основные положения диссертации представлены на всероссийском «Конкурсе молодых ученых» ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт – Петербург, 25 марта 2015 г.); на онкологической конференции с международным участием «Онкогинекология – проблемы и пути решения» (Москва 23-25 мая 2017г.); на конгрессе «Онкологические проблемы от менархе до постменопаузы» (Москва 14-16 февраля 2018г.).

По теме диссертации опубликовано 7 работ, из которых 3 статьи опубликованы в научных журналах, входящих в перечень ВАК.

### **Внедрение результатов**

Работа выполнена в рамках одного из основных направлений научной деятельности научного отделения онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Основные положения диссертации и практические рекомендации внедрены в практическую и учебную работу ФГБУ «НМИЦ Онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, а так же на кафедру онкологии ФГБУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России.

### **Личное участие автора**

Личный вклад автора состоит в участии на всех этапах проведения исследования и непосредственном участии в получении исходных данных, в том

числе автором лично проведен анализ отечественной и зарубежной литературы, проанализированы данные первичной медицинской документации, составлена база данных и проведена статистическая обработка материала. Автор лично участвовал в большинстве операций и в лечебном процессе данных пациентов. Приведённые клинические данные получены и анализированы диссертантом самостоятельно. Анализ, обобщение полученных результатов, формулирование выводов, практических рекомендаций выполнены автором лично.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 111 страницах и состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 118 источников, из них 21 отечественных и 97 зарубежных изданий. Диссертация содержит 30 таблиц и 14 рисунков.

# ГЛАВА I

## Обзор литературы

### **1.1. Эпидемиология, заболеваемость, смертность и выживаемость больных раком эндометрия**

Ежегодно в мире регистрируется более 14 млн. онкологических заболеваний. В 2012 году смертность от злокачественных новообразований составила 8,2 млн человек, или 22% в структуре общей смертности от неинфекционных заболеваний. По данным ВОЗ, ожидается, что в ближайшие 20 лет число новых случаев заболеваний возрастет примерно на 70% [113,114].

При этом на Российскую Федерацию в 2014г. приходится 560 тыс. впервые диагностированных случаев злокачественных новообразований и 3,2 млн человек состоит на учете по поводу онкологических заболеваний [12].

Рак эндометрия занимает ведущее место в структуре онкогинекологической заболеваемости в экономически развитых странах. По данным GLOBOCAN наблюдается ежегодный рост заболеваемости, так в 2008 году во всем мире было зарегистрировано 287 000 новых случаев РЭ, а в 2012 году этот показатель составил 320 000 случаев [62]. В Российской Федерации заболеваемость раком эндометрия с каждым годом увеличивается, и, если в 2005 году в РФ число случаев заболевания РЭ составляло, в среднем, 17 тысяч [14,15], то в 2015 году диагностировано уже более 24 тыс. новых случаев карцином эндометрия, или 17,57 случаев на 100.000 женского населения [11] («стандартизованный показатель») (табл. 1), что составляет 3 место по числу диагностированных случаев в мире, после Китая и США (рис.2).

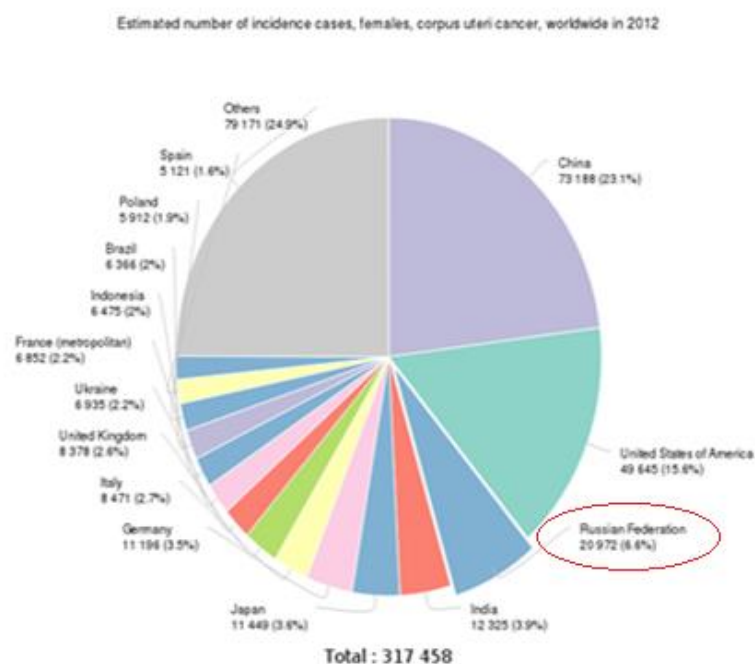


Рисунок 2. Число новых случаев заболеваний РЭ в мире в 2012 году [62].

Таблица 1. Динамика абсолютных чисел, грубых и стандартизованных показателей заболеваемости раком тела матки женщин России [11]

Показатели	2000	2005	2010	2014	2015	% прироста
Абс. числа	15049	17108	19784	23570	24422	+62,28
На 100 тыс. женского населения «грубый показатель»	19,49	22,47	25,94	30,05	31,08	+59,46
На 100 тыс. женского населения Стандартизованный показатель (мировой стандарт)	12,55	13,90	15,61	17,18	17,57	+40,0

Увеличения средней продолжительности частично обосновывает рост заболеваемости РЭ, при этом средний возраст заболевших в РФ составляет 62 года, а пик заболеваемости приходится на женщин в возрасте 60-69 лет (2010г – 89,4<sup>0</sup>/<sub>0000</sub>, 2015 – 96,6<sup>0</sup>/<sub>0000</sub>), а после 70 лет несколько снижается (2010г – 50,7<sup>0</sup>/<sub>0000</sub>, 2015 – 67,5<sup>0</sup>/<sub>0000</sub>), что, в целом, соответствует и показателям заболеваемости РЭ по Санкт-Петербургу [16] (Табл. 2).



Таблица 2. Динамика повозрастных показателей заболеваемости раком эндометрия женщин России [16]

Возраст, лет		2010	2014	2015	% прироста/ убыли
Всего	Абс. число	19784	23570	24422	23,4
	Грубый показатель	25,9	30,1	31,1	20,1
15-		0,1	0,1	0,1	0
20-		0,3	0,2	0,1	-6,7
25-		0,7	0,9	1,2	71,4
30-		2,1	2,3	2,6	23,8
35-		5,6	6	6,3	12,5
40-		11,4	12,7	13	14
45-		25,1	27,5	28,6	13,9
50-		45,5	49,1	50	9,9
55-		65,3	70,5	74,4	13,9
60-		91,9	86,7	87,6	-4,7
65-		89,4	98,5	96,6	8,1
<b>70-</b>		<b>70,3</b>	<b>73</b>	<b>76,5</b>	<b>8,8</b>
<b>75-</b>		<b>50,7</b>	<b>66,5</b>	<b>67,5</b>	<b>33,1</b>
<b>80-</b>		<b>37,6</b>	<b>41,2</b>	<b>42</b>	<b>11,7</b>
<b>85+</b>		<b>24,5</b>	<b>22,1</b>	<b>27,2</b>	<b>11</b>

Пятилетняя выживаемость больных РЭ, в среднем, составляет 80% [11,14,15,41], при этом пятилетняя выживаемость напрямую зависит от стадии заболевания. В разных возрастных группах относительная выживаемость отличается, так, например, в возрасте до 65 лет относительная 5-летняя выживаемость составляет  $85,3 \pm 1,0\%$ , а старше 65 лет -  $73,5 \pm 1,7\%$  (рис. 3,4, табл. 3,4)

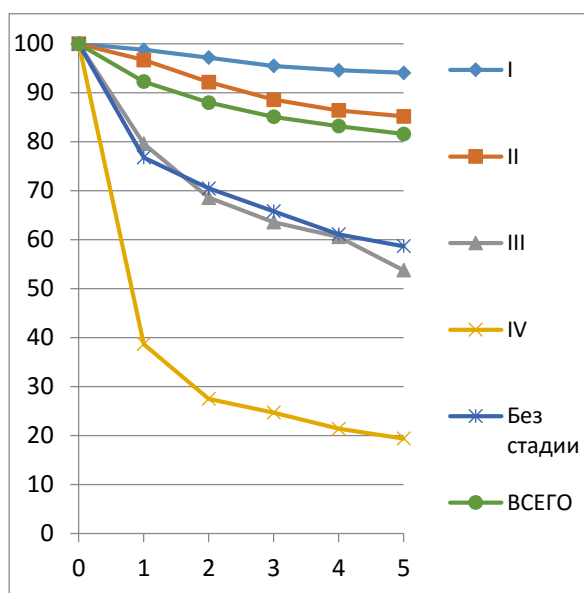


Рисунок 3. Наблюдаемая 5-летняя выживаемость по стадиям заболевания больных раком тела матки в Санкт-Петербурге. 2005-2009 гг. БД ПРР. Возраст до 65 лет [14].

Таблица 3. Наблюдаемая 5-летняя выживаемость по стадиям заболевания больных раком тела матки в Санкт-Петербурге. 2005-2009 гг. БД ПРР. Возраст до 65 лет [14].

Период наблюдения (годы)	Стадии					
	I (n=926)		II (n=640)		III (n=245)	
	НВ	ОВ	НВ	ОВ	НВ	ОВ
1	98,8±0,4	99,6±0,4	96,7±0,7	97,6±0,7	79,6±2,6	80,3±2,6
2	97,2±0,5	98,8±0,6	92,2±1,1	93,9±1,1	68,6±3,0	69,8±3,0
3	95,5±0,7	97,9±0,7	88,6±1,3	91,0±1,3	63,6±3,1	65,2±3,2
4	94,6±0,8	97,8±0,8	86,4±1,4	89,6±1,5	60,6±3,2	62,7±3,4
5	94,1±0,8	98,2±0,9	85,2±1,5	89,3±1,6	53,8±3,7	56,2±3,8
Период наблюдения (годы)	Стадии					
	IV (n=80)		Без стадии (n=95)		ВСЕГО (n=1986)	
	НВ	ОВ	НВ	ОВ	НВ	ОВ
1	38,7±5,4	39,1±5,5	76,8±4,3	77,5±4,4	92,3±0,6	93,1±0,6
2	27,5±5,0	28,0±5,1	70,5±4,7	71,7±4,8	88,0±0,7	89,5±0,7
3	24,7±4,9	25,4±5,0	65,8±4,9	67,4±5,0	85,1±0,8	87,3±0,8
4	21,4±3,4	22,3±4,9	61,1±5,3	63,1±5,5	83,2±0,9	86,1±0,9
5	19,4±4,7	20,3±4,9	58,7±5,6	61,1±5,8	81,6±0,9	85,3±1,0

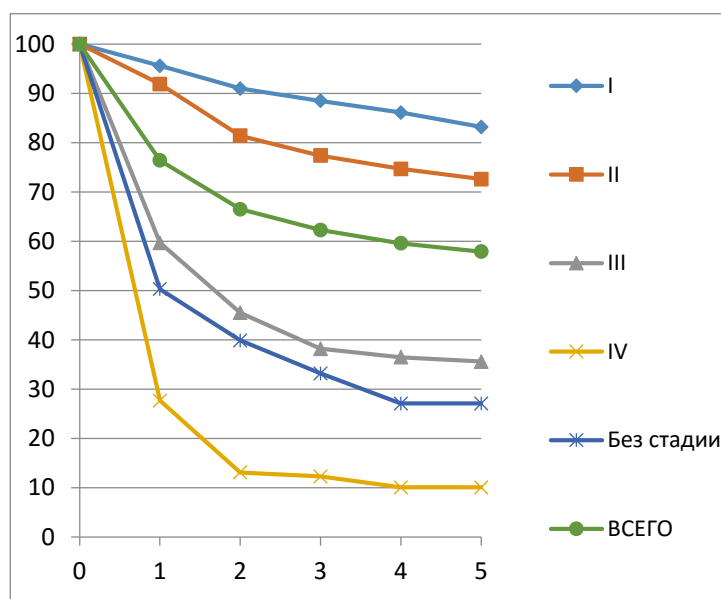


Рисунок 4. Наблюдаемая 5-летняя выживаемость по стадиям заболевания больных раком тела матки в Санкт-Петербурге. 2005-2009 гг. БД ПРР. Возраст 65 лет и старше [15].

Таблица 4. Наблюдаемая 5-летняя выживаемость по стадиям заболевания больных раком тела матки в Санкт-Петербурге. 2005-2009 гг. БД ПРР. Возраст 65 лет и старше [15].

Период наблюдения (годы)	Стадии					
	I (n=391)		II (n=496)		III (n=253)	
	НВ	ОВ	НВ	ОВ	НВ	ОВ
1	95,6±1,0	99,2±1,1	91,9±1,2	95,9±1,3	59,7±3,1	63,0±3,3
2	91,0±1,4	98,2±1,6	81,4±1,7	88,9±1,9	45,5±3,1	50,4±3,5
3	88,5±1,6	99,5±1,8	77,4±1,9	88,4±2,2	38,2±3,1	44,5±3,6
4	86,1±1,8	100,0±2,1	74,7±2,0	89,5±2,4	36,5±3,1	44,9±3,8
5	83,2±2,1	100,0±2,6	72,6±2,1	91,8±2,7	35,6±3,1	46,6±4,1
Период наблюдения (годы)	Стадии					
	IV (n=137)		Без стадии (n=163)		ВСЕГО (n=1440)	
	НВ	ОВ	НВ	ОВ	НВ	ОВ
1	27,7±3,8	29,5±4,1	50,3±3,9	53,6±4,2	76,4±1,1	80,1±1,2
2	13,1±2,9	14,7±3,2	39,9±3,8	45,2±4,4	66,5±1,2	72,9±1,4
3	12,3±2,8	14,8±3,4	33,2±3,7	40,1±4,5	62,3±1,3	71,5±1,5
4	10,1±2,7	12,9±3,5	27,1±3,7	34,8±4,7	59,6±1,3	71,8±1,6
5	10,1±2,7	13,9±3,7	27,1±3,7	36,8±5,0	57,9±1,4	73,5±1,7

## 1.2. Пожилой возраст и рак эндометрия

В последние годы одной из демографических тенденций является увеличение среднего возраста населения. В 2010 году на Земле численность людей пожилого возраста превысила 750 млн человек, а к 2020 году составит более 1 млрд человек. Быстрее всего увеличение количества пожилых людей протекает в экономически развитых странах [85]. Национальный институт по проблемам старения считает, что в 2050 году люди в возрасте 65 лет и старше составят 16% мирового населения, при этом большая часть данной группы будут женщины. Люди в возрасте старше 85 лет (долгожители) представляют собой 8% населения в возрасте старше 65 лет и до 12% в развитых странах. В Европе самый высокий процент пожилых людей в мире: в настоящее время около 20%, и, по прогнозам, увеличится до 30% в 2060 году [51]. Учитывая вышеперечисленные факторы, в будущем будет увеличиваться число пациентов старших возрастных групп, что предполагает развитие и изучение существующих методов лечения у пациентов данных возрастных групп, с целью выбора наиболее оптимальных методов лечения [114].

В литературе, в данный момент нет однозначного мнения какой возраст можно считать «пожилым», разные исследователи описывают его как более чем 60, 65, 70 или 75 лет [88], поэтому определение того, что представляет собой старый человек является сложным вопросом. Одним из наиболее частых критериев является пороговый возраст, установленный ВОЗ в 65 лет, но биологических оснований, почему данное значение является пороговым – нет. Скорее это обусловлено историческими и социально-экономическими критериями, которые рассматривают пожилых как людей, которые снижают или прекращают активную трудовую деятельность [9].

Процесс старения – это постепенное явление, начинающееся, как правило, на пятом десятилетии жизни, и связано с постепенным снижением гомеостатических резервов органов и систем, охватывающее генетические,

диетические, культурные и личностные изменения. Возрастные изменения в органах, системах и тканях пожилых носят гетерогенный характер [99].

С онкологической точки зрения сам возраст является одним из основных факторов риска развития злокачественных новообразований. Заболеваемость и биологическая активность РЭ увеличивается с возрастом, что связано с увеличением факторов риска [98, 107].

Причем возрастное увеличение частоты различных новообразований происходит неодинаково, имеет место тканевая и органная специфичность. Согласно стадийной модели канцерогенеза, с возрастом в различных тканях накапливаются клетки, подвергшиеся действию различных канцерогенных факторов и прошедшие более чем одну стадию на пути к полной малигнизации. Предполагается, что эффект канцерогена усиливается пропорционально возрасту [1].

Установлены следующие характерные особенности опухолевого процесса у пожилых больных [2]:

- У лиц пожилого возраста чаще обнаруживается неблагоприятный гистологический тип опухоли с низкой дифференцировкой.
- Связь темпа роста опухоли с возрастом состоит в парадоксальном эффекте снижения иммунной реакции. При снижении продукции факторов, стимулирующих рост опухоли (таких, например, как фактор ангиогенеза), можно ожидать уменьшение скорости опухолевого роста.

### **1.3. Этиопатогенез рака эндометрия**

Общепризнана концепция двух патогенетических вариантов развития рака эндометрия [7,8]:

I патогенетический вариант: встречается у 70-80% больных, это гормонозависимый рак, в патогенезе которого играет роль гиперэстрогения. Данный тип опухоли чаще развивается у молодых женщин с метаболическими

нарушениями, такими как ожирение и сахарный диабет. Опухолевый процесс возникает на фоне гиперплазии эндометрия, и может сочетаться с другими гормонально-зависимыми опухолями, склерокистозными яичниками и синдромом Штейна-Левенталя. Опухолевый процесс характеризуется высокой степенью дифференцировки, медленной скоростью роста, ранней стадией заболевания и невысокой частотой лимфогенного метастазирования. На сочетание ожирения и рака эндометрия приходится до 40% случаев заболеваемости РЭ в развитых странах [28]. Избыток жировой ткани приводит к увеличению периферического превращения андрогенов в эстрогены при помощи фермента ароматазы [101]. Другие факторы риска включают в себя гипертоническую болезнь и увеличение с возрастом накопления «генетических дефектов» [96].

II патогенетический вариант: встречается до 30% случаев, развивается на фоне атрофического эндометрия и характеризуется более неблагоприятным прогнозом за счет склонности к быстрому инвазивному росту, низкой дифференцировки опухолевого процесса и высоким потенциалом к метастазированию даже на ранних стадиях заболевания.

Опухоли, возникающие по данному патогенетическому варианту, чаще встречается у пожилых женщин и ассоциируется с более поздней стадией заболевания и низкой степенью дифференцировки опухоли, а также с более плохим прогнозом [74]. Эти патофизиологические гипотезы подтверждаются литературными данными, свидетельствующие о том, что ИМТ (индекс массы тела) ниже у женщин пожилого возраста, страдающих РЭ. J.A Lachance и соавт. в своем исследовании разделили 396 пациентов на 3 возрастные группы (<45 лет, 46-64 лет, >65 лет) и обнаружили обратную зависимость между возрастом и ИМТ (40.3, 35.3, 31 соответственно,  $p < 0,001$ ) [71].

В ретроспективном исследовании с участием 338 пациентов, страдающих РЭ в возрасте старше 50 лет, N.D Fleming и соавт., оценили возраст, как предсказатель плохого прогноза и так же обнаружили, что пациенты в возрасте 50-69 имели средний ИМТ 31 в то время как больные, в возрасте > 70 имели средний ИМТ 28 ( $p = 0,004$ ) [51].

В канадском исследовании, проведенном S. Jolly и соавт., получены данные, что у женщин, болеющих РЭ, средний ИМТ составил 32.8 у пациентов до 70 лет, 30,2 в возрасте 70-80 лет и 21.5 для лиц в возрасте > 80 ( $p = 0,0001$ ) [64]. Снижение ИМТ у больных старшего возраста характеризует развитие канцерогенеза через альтернативный путь.

При этом сам возраст, как показывают некоторые исследования, ухудшает прогноз данного заболевания не только за счет более агрессивного течения опухолевого процесса [27,116] и увеличения числа опухолей, развивающихся по II патогенетическому варианту на фоне атрофичного эндометрия [17,24,116], но и за счет менее активной хирургической тактики. В многоцентровом Американском исследовании, где приняли участие более 30 тысяч человек старше 65 лет, выявлена явная статистическая достоверность ( $p < 0,0001$ ) снижения дифференцировки опухоли в зависимости от увеличения возраста (на каждые 5 лет), и у больных старше 85 лет частота выявления низкодифференцированных опухолей составляет 26% от общего числа ( $n=3446$  человек), по сравнению с 16% аналогичного гистотипа у женщин 65-69 лет ( $n=10983$ ). В этом же исследовании показана возрастание стадии заболевания в зависимости от возраста, которое, на примере IA стадии, была выявлена у практически 60% больных в возрасте 65-69 лет, и снизилась до 31% у больных старше 85 лет [116].

Литературные данные показывают, что рак эндометрия более агрессивен у пожилых женщин, в частности, с точки зрения иммуногистохимического исследования и стадии, на которой обнаружена болезнь [19]. Ретроспективное корейское исследование, проведенной J.Y. Park и соавт. с участием 396 пациентов, показали, что, по сравнению с более молодыми пациентами, лица в возрасте старше 65 лет имели значительно больше случаев серозной и других неэндометриоидных карцином, которые характеризуются худшим прогнозом, в отличие от эндометриоидных опухолей ( $p = 0,004$ ) [90], а также большее количество случаев выявления низкодифференцированных опухолей ( $p=0,001$ ).

В другом американском исследовании J.A. Lachance и соавторы провели стратифицированный анализ 4-х возрастных групп показал, что у пациентов

старше 75 лет серьезная форма РЭ выявлялась чаще, чем у пациентов в возрасте до 45 лет (22% против 5%;  $p=0,055$ ), как и низкодифференцированные опухоли (42% против 16%  $p=0,001$ ) [71].

В испанском исследовании I. Gonzales-Rodilla и соавт., оценили иммуногистохимические биологические маркеры, которые, как считаются, определяют агрессивность опухоли. При обследовании 136 пациентов на мутации белка p53 и снижении экспрессии белка E-кадгерина выявлено, что увеличение возраста напрямую связано с более обширным распространением и инвазией опухоли в матку ( $p=0,0008$ ), экспрессией белка p53 ( $p = 0,004$ ) и обратно коррелирует со значениями E-кадгерина ( $p = 0,001$ ) [59].

Американское исследование оценки выживаемости в когорте из 243 пожилых пациентов, страдающих РЭ, продемонстрировало значительно более высокую долю серьезного рака у пациентов в возрасте старше 63 лет (28% против 15%;  $p=0,002$ ) [64].

Другое проспективное итальянское исследование, проведенное G. Siesto и соавт., с участием когорты из 108 пациентов больных раком эндометрия сравнили результаты лапароскопической хирургии у женщин до и после 65 лет и обнаружили значительно более высокую долю умеренно- и низкодифференцированных опухолей в старшей возрастной группе (33,3% против 16,7%;  $p = 0,05$ ) [100], при этом другие гистологические подтипы опухолей были распределены равномерно по обеим группам.

Китайское исследование X.Y. Zeng и соавт., сравнивая результаты лечения рака эндометрия при помощи роботизированной хирургии у пациентов в возрасте до 70 лет, от 70 до 80 лет и старше 80 лет, установило, что по FIGO (Международная федерация гинекологов и акушеров) стадии и гистологические заключения были хуже в старших возрастных группах ( $p = 0,023$  и  $p = 0,002$  соответственно) [117].

Аналогичное израильское исследование Z. Vaknin и соавт., в 2010 году у женщин в возрасте до и после 70 лет показало более высокую частоту выявления



заболеваний на поздних стадиях по FIGO (III и IV) в старшей возрастной группе (39% против 18,7%,  $p < 0,04$ ) [109].

Следовательно, рак эндометрия, у пожилых женщин является более агрессивными, чем у молодых пациенток с точки зрения гистологического типа, степени дифференцировки опухоли и стадии заболевания на момент установления диагноза.

#### **1.4. Лечение рака эндометрия**

Хирургическое лечение является первым и основным этапом в лечении больных РЭ. Отказ от хирургического лечения возможен лишь тогда, когда риск осложнений и летального исхода от хирургического лечения превышает риск смерти от прогрессирования РЭ.

В 1988 году Международной Федерации Акушеров-гинекологов (FIGO) составлены рекомендации, в соответствии с которыми всем больным РЭ требуется проведение хирургического лечения в объеме лапаротомии, удалении матки с придатками, двусторонней тазовой и парааортальной лимфаденэктомии. Данный объем хирургического лечения позволял, кроме лечебного эффекта, снижать вероятность необоснованного адъювантного лучевого и лекарственного лечения [41].

Со временем многие исследования показали, что удаление лимфатических узлов у больных РЭ не сказывается на показателях общей и безрецидивной выживаемости [38], при этом данная манипуляция сопряжена с повышенными интраоперационными рисками, увеличением времени хирургического лечения, увеличением кровопотери [53], и возрастанием числа осложнений (как интра- так и послеоперационных), что способствует увеличению времени пребывания больного в стационаре [65], и приводит к повышению стоимости лечения [47]. Особенно это характерно для этапа парааортальной лимфаденэктомии [37]. Анализ базы данных Cochrane в 2012 году показал, что лимфаденэктомия не

оказывает влияния на общую и безрецидивную выживаемость больных ранними стадиями РЭ, и при этом риск осложнений увеличивается более чем в 3 раза [82].

В дальнейшем результаты нескольких исследований показали, что эндометриоидные опухоли РТМ размерами менее 2 см, инвазией менее ½ миометрия, с высокой либо умеренной степенью дифференцировки имеют низкий потенциал к метастазированию, который составляет около 1% [66]. На основании полученных данных была выделена группа «низкого риска» метастазирования, для которых достаточным объемом лечения считалось удаление матки с придатками [81], что в дальнейшем было подтверждено многочисленными исследованиями [36,70] (Табл. 5).

Таблица 5. Показания к лимфаденэктомии в соответствии с группами риска рака эндометрия (ESGO, ESMO, ESTRO, международные рекомендации), 2008

Риск метастазирования	Характеристика рисков	Лимфаденэктомия
Низкий риск	G1 или 2 и поверхностной инвазии миометрия <50%)	–
Промежуточный риск	глубокая инвазия миометрия >50% или G 3 с поверхностной инвазией миометрия <50%	± Определение сигнальных л/у
Высокий риск	G3 с глубокой инвазии миометрия >50%	+

Однако, в некоторых исследованиях было показано, что вероятность обнаружения метастазов в парааортальных лимфатических узлах, при наличии вторично измененных тазовых лимфоузлов, составляла от 38 до 51%, тогда как при негативных узлах этот риск снижался до 2% [84].

S.Y. Tong и соавт. провели исследование, в котором установили, что общая выживаемость больных ранними стадиями РЭ с высоким риском

метастазирования, вне зависимости от уровня лимфаденэктомии, остается одинаковой [106].

P.J. Frederic и соавт. установили, что при выявлении метастазов в подвздошных лимфатических узлах адъювантное лечение стоит дополнять дистанционной лучевой терапией на парааортальную область [53].

Таким образом, в настоящее время у больных с низкими рисками метастазирования – достаточным объемом хирургического лечения является удаление матки с придатками, в то время как у больных РЭ с промежуточным и высоким риском – операцию следует дополнять двусторонней тазовой лимфаденэктомией, хотя в настоящее время вопрос об уровне лимфодиссекции и необходимости выполнения её у больных РЭ остается открытым [46].

При ранних стадиях эндометриоидного РЭ лечение может состоять только из хирургического этапа, без проведения адъювантной терапии, при этом риск рецидива остается достаточно низким и составляет около 5% в течение 5 лет после лечения [43].

### **1.5. Адъювантное лечение рака эндометрия**

При наличии факторов риска хирургическое лечение пациентов с эндометриоидной формой РЭ дополняется адъювантным курсом лучевой терапии, что приводит к значительному улучшению общей и безрецидивной выживаемости больных, что показано в многоцентровых исследованиях PORTEC и GOG (Gynecology Oncology Group) 99 [87]. В исследовании PORTEC-2 доказано, что влагалищная брахитерапия у больных I стадией с промежуточным риском сопоставима по эффективности с дистанционной лучевой терапией и снижает риск развития региональных рецидивов, но при этом характеризуется меньшей токсичностью, особенно со стороны желудочно-кишечного тракта, и, тем самым, повышает качество жизни больных без ущерба качества лечения [86].

Пациенты с промежуточным риском заболевания были изучены в протоколе GOG 99 с точки зрения проведения дистанционной лучевой терапии, в котором

они были разделены на две подгруппы: низкой и высокой вероятности метастазирования. Пациенты с низкой вероятностью рецидива были IA/IB или с II стадией, пациенты с высоким промежуточным риском имели такие факторы риска как: умеренно-, либо низкодифференцированные опухоли, лимфоваскулярную инвазию или инвазию более 1/3 миометрия. Исследование показало значительно более низкий риск рецидива при проведении дистанционной лучевой терапии, но незначительное увеличение общей выживаемости по сравнению с пациентами низкого промежуточного риска [87].

Так же, немаловажным фактором является время начала адъювантной терапии. Больные, у которых лучевая терапия начиналась после 9 недель от момента выполнения хирургического лечения, имели худшие результаты выживаемости, чем те, у которых ЛТ была начата раньше [87].

Химиотерапия так же активно применяется при лечении больных РЭ, в основном у больных III-IV стадиями заболеваний [47,53,110], хотя некоторые исследования показывают, что около 25% больных IA стадией и более чем 50% больных IB стадии получают химиотерапию в адъювантном лечении [47].

## **1.6. Хирургическое лечение пожилых людей**

Точное определение «пожилого пациента» в хирургии отсутствует, но оно определяется, примерно, как «человек у которого снижены физиологические резервы, чтобы полноценно отреагировать на стресс и последствия от хирургического лечения (анестезии, кровопотери) или послеоперационных осложнений». Так, например, у пожилых людей не столь важна частота возникновения осложнений, сколько важна «цепная реакция» - состояние, когда возникшее осложнение нарушает другие системы гомеостаза, и вызывает за собой другие осложнения. Кроме того, пожилой возраст может привести к специфическим осложнениям (спутанность сознания после наркоза, травмы при падениях), в то же время стандартные послеоперационные осложнения могут протекать атипично [72]. Все это приводит к тому, что пожилые люди требуют

гораздо больше внимания со стороны медицинского персонала, и увеличивается их время пребывания в стационаре по сравнению с лицами более молодого возраста. Непосредственно хирургические осложнения в несколько раз выше у людей старше 80 лет, по сравнению с более молодыми пациентами, даже с учетом схожих сопутствующих заболеваний [116]. Послеоперационная смертность, как показывают некоторые исследования, так же в несколько раз выше у людей старше 70 лет и в 3-7 раз выше у лиц старше 80 лет, опять же, при учете одинаковых сопутствующих заболеваний [26].

Одним из неблагоприятных факторов, ухудшающих результаты лечения, считается ограничение пациентов в радикальном лечении, которое заключается в уменьшении объема операции или в полном отказе от хирургического лечения, либо в отказе от проведения последующей адъювантной терапии. В многоцентровом американском исследовании J.D. Wright и соавт. показано, что частота хирургического лечения РЭ снижается с возрастом, и, составляя 98% в возрасте 60 лет, постепенно снижается до 65% у женщин старше 85 лет ( $p < 0,0001$ ). Аналогичные результаты наблюдаются и в проведении адъювантного лечения. [116]. По оценкам отечественных авторов, на основании базы данных ракового регистра г. Санкт-Петербурга, отказ в специализированном лечении, аналогично, повышается с возрастом, составляя 6,5% отказов в лечении в возрасте 60-69 лет, затем возрастает до 20% в возрасте 70-79 лет, а в более старшем возрасте больным отказывают в специализированном лечении более чем в 60% случаев [16].

S. Hughes и соавт. написали обширный обзор, в котором изучили пожилых женщин, перенесших операцию, рассматривая подробно каждую систему органов и изучая некоторые послеоперационные показатели, в результате которого было установлено, что течение послеоперационного периода у пожилых пациенток характеризуется увеличением времени длительности болевого синдрома и заживления послеоперационных ран, так же в послеоперационном периоде происходит снижение когнитивных функций [60].

Побочные действия анестезии так же являются важным элементом при планировании хирургического вмешательства. При плановых операциях риск развития осложнений гораздо ниже, чем при экстренной хирургии [91].

Т.Ж. Luger и соавт. написали углубленный обзор, изучающий влияние анестезии на пожилых больных, в котором установили, что местная анестезия снижает послеоперационные осложнения и смертность, в том числе такие осложнения как тромбоэмболия легочной артерии и инфаркт миокарда, но общий наркоз характеризуется снижением времени операции и более управляемым течением анестезии. Большинство осложнений в данном исследовании были связаны непосредственно с объемом хирургического лечения, а не с типом наркоза. Возраст и пол не влияли на частоту осложнений [79].

Из-за неоднородного коморбидного фона пожилого населения и разной «пригодностью» пациентов к операции, для планирования оптимального лечения, необходима тщательная оценка функционального статуса пациента. Поскольку хирургический этап позволяет значительно улучшить результаты лечения, больных РЭ, один только хронологический возраст не должен определять пригодность пациента к операции [45].

### **1.6.1. Предоперационная оценка пожилых пациентов**

Предоперационная оценка пожилых людей имеет важное значение для прогнозирования и снижения вероятности возникновения ожидаемых осложнений, путем улучшения отбора пациентов и выбора оптимальной хирургической и дальнейшей тактики лечения, метода доступа и объема хирургического лечения. По данным некоторых авторов, предоперационное исследование пожилого человека должно включать в себя всестороннюю гериатрическую оценку, такую как: Краткий опросник слабости (Brief Fatigue Inventory) [83], который часто используется в гериатрической практике, оценку общего статуса - индекс Карновского или шкала ECOG [35] и оценку риска Американского сообщества анестезиологов (ASA) [67]. Данные опросники, плюс

оценка психологического состояния, шкала старческой депрессии и индекс коморбидности Satariano были объединены Международным обществом гериатрической онкологии (SIOG) в международном исследовании по предоперационному обследованию пожилых людей с онкологическими заболеваниями (PACE) [23], в котором результаты 460 пациентов в возрасте старше 70 лет, после указанной выше предоперационной оценки, оценено течение послеоперационного периода, 30-дневной заболеваемости, смертности и продолжительности пребывания в стационаре. Примерно у 40% больных было диагностировано по крайней мере одно осложнение в течение 30 дней после операции, из этой группы у трети больных выявлены тяжелые осложнения. При этом, показано, что не возраст, а объем операции явился основным фактором риска развития осложнений ( $p < 0.05$ ), 3,5% пациентов умерли в течение 30 дней после операции. В основном летальные исходы были связаны с мужским полом, высокими стадиями онкологического заболевания и объемами выполненных операций. Так же было показано, что люди, в повседневной жизни нуждающиеся в чужой помощи или пользующиеся специальными вспомогательными приспособлениями в повседневной жизни, а так же те, у кого высокие баллы по шкале ECOG, проводят в стационаре гораздо больше времени ( $p < 0.05$ ).

Недавнее корейское исследование D. Suh и соавт. по оценке предоперационных и интраоперационных показателей у пожилых онкогинекологических пациентов показало, что зависимость в повседневной жизни от вспомогательных приспособлений (ходунки, костыли и пр.) и выраженный коморбидный фон, связаны с более высоким риском развития осложнений, но основным независимым фактором развития осложнений, тем не менее, оставался объем хирургического лечения [103].

Группа авторов, изучающих процессы старения, заключила, что старение является кульминацией в изменении функциональных резервов, снижением устойчивости к стрессу. Процесс старения индивидуален и не всегда точно отражается на общем функциональном статусе и сопутствующей патологии. [25,50] Авторы предлагают использование комплексной гериатрической оценки

Comprehensive Geriatric Assessments (CGA), позволяющей индивидуально оценить функциональный статус пожилого онкологического пациента и определить соотношение пользы и рисков планируемого лечения.

Данный многофакторный анализ предлагает охватывать все сферы деятельности, подвергшиеся влиянию возраста [25]:

- медицинский аспект (стадия онкологического процесса, сопутствующие заболевания, их количество и тяжесть течения);
- функциональное состояние больного: оценка общего состояния, повседневной активности (мультипараметрическая шкала ADL) и жизнедеятельности (мультипараметрическая шкала IADL);
- когнитивные функции (мини-ментальный тест), [52]
- эмоциональное состояние (гериатрическая шкала депрессий), [31]
- социальный статус;
- экономическое положение;
- питание больного;
- гериатрические синдромы.

М. Extermann и соавт. использовали комплексную гериатрическую оценку у пожилых онкологических больных для того, чтобы лучше предсказать заболеваемость, смертность, переносимость терапии и особенности ухода за больными людьми и выявили зависимость, между высокими баллами CGA и повышенной частотой развития осложнений после лечения [50].

В гериатрической практике так же изучается критерий «хрупкость» (frailer) – это многофакторный параметр, который, в теории, поможет в идентификации пациентов, для которых хирургическое вмешательство принесет больше вреда, чем пользы. Несколько исследований были выполнены с использованием различных критериев «хрупкости», которые демонстрируют корреляцию между хрупкостью и повышенным риском осложнений, смертности и длительности койко-дня [39,95].



М.А. Makary и соавт. в своем исследовании оценивали «хрупкость» по шкале, основанной на 5 критериях – слабость, потеря веса, истощение, низкая физическая активность и медленная скорость ходьбы. В результате исследования было установлено, что с небольшой вероятностью можно использовать данную шкалу для прогнозирования послеоперационных осложнений и длительности койко-дня [80].

При изучении «хрупкости» в онкогинекологии, в исследовании, проведенном М. Courtney-Brooks и соавт. используя 5 вышеперечисленных критериев [55] показано, что «хрупкость» может являться предиктором послеоперационных осложнений [40]. Каждая переменная оценивается как 0 или 1 балл, и, в соответствии с индексом, пациенты классифицируются как: нехрупкие (0-1), промежуточного риска (2-3) или хрупкие (4-5 баллов). Хотя в некоторых исследованиях показано, что данная шкала работает лучше, чем обычные оценки (ASA, ECOG, индекс коморбидности Charlson), но она занимает достаточно много времени у лечащего врача (порядка 20 мин), что делает пока невозможным ввести ее в рутинную практику [80].

Часть авторов так же выделяют шкалу риска анестезиологического пособия ASA в качестве предиктора риска развития осложнений. В ретроспективном итальянском исследовании R. Gianicse и соавт. изучили частоту развития осложнений и смертность онкогинекологических больных старше 70 лет в зависимости от оценки по шкале ASA. У пациентов, которых относили к III или IV классу по шкале ASA отмечалось более частое развитие осложнений ( $p=0.001$ ) [58].

## **1.7. Лапароскопия в лечении больных РЭ**

Одним из главных вопросов хирургического лечения больных РЭ, в том числе и пожилого возраста - является выбор доступа, при котором больной сможет получить оптимальное хирургическое лечение. Учитывая, что с увеличением возраста повышается количество сопутствующих заболеваний, то

вопрос – какой доступ лечения выбрать – влагалищный, лапаротомный или лапароскопический (в т.ч. роботизированный) – иногда является предметом споров.

Опыты внедрения миниинвазивных операций в медицинскую практику начались еще в 40-50х годах XX века, но первые результаты оказались неудовлетворительными. Новый виток развития миниинвазивной хирургии начался в 70х годах XX века, когда данные операции стали применять сначала в диагностических целях, для исключения хирургической патологии и осмотра органов брюшной полости, а в последующем стали выполняться небольшие хирургические вмешательства, но с развитием технологий операции становились все более объемные [105] и, в 1988г. Н. Reich выполнил видеоассистированную влагалищную экстирпацию матки с придатками, а в 1992г. Этот же автор сообщил о первом опыте выполнения лапароскопической экстирпации матки с придатками [94].

В это же время стали появляться первые публикации о выполнении тазовой лимфаденэктомии у больных РЭ лапароскопическим доступом [93].

В настоящее время вопрос о сравнении миниинвазивного и открытого хирургического доступа активно изучается в большом количестве исследований, в том числе и рандомизированных (LACE, LAP2). Многими авторами отмечено, что лапароскопический доступ увеличивает время хирургического лечения, хотя часть авторов пишут о сопоставимом времени операции. При этом все исследования указывают на несомненные преимущества миниинвазивного доступа, такие как: улучшение визуализации, снижение кровопотери, снижение болевого синдрома и количества интра- и послеоперационных осложнений, при этом снижается время пребывания больного в стационаре [68,78,89,118]. Аналогичные результаты получены в российских исследованиях [3].

Изначально лапароскопический доступ характеризовался снижением радикальности хирургического лечения и снижению отдаленных результатов выживаемости, в основном за счет отказа от выполнения этапа тазовой

лимфаденэктомии, но в дальнейших исследованиях показано, что радикальность операций увеличилась и отдаленные результаты лечения стали сопоставимы.

### **1.8. Хирургическое лечение больных РЭ пожилого возраста**

Анализ литературы показывает, что по данной группе пациентов проведено не так много исследований. Всего найдено 16 исследований хирургического лечения рака эндометрия у пожилых людей. Среди них 2 исследования изучают влагалищную хирургию, 2 лапаротомный доступ, 8 – лапароскопический и 4 роботизированный (см. Таблицу 6). Из них 5 исследований были ретроспективными, 7 проспективными, 2 рандомизированными и 2 ретроспективными с использованием проспективной части. Возраст больных, включенных в исследования, варьировался от 63 до 80 лет. Критериями сравнения в некоторых исследованиях было сравнение двух различных доступов, в других сравнивали результаты лечения из одного доступа с пациентами более молодого возраста (Таблица 6).

При сравнении интраоперационных данных и длительности хирургического лечения Vaknin Z. и соавт. не нашли достоверной разницы во времени выполнения открытой операции при сравнении с пациентами до и после 70 лет, что так же подтверждается данными других исследователей [109]. Исследование Susini T. и соавт. при сравнении абдоминальной хирургии и влагалищного доступа, выявили, что меньше времени требует выполнение влагалищной хирургии ( $p = 0,01$ ) [104]. Среди исследований, сравнивающих лапароскопию и лапаротомию у пожилых женщин, только исследование Scribner Jr. и соавт., сопоставляя хирургическое лечение у женщин старше 65 лет, выявили более короткое время операции в группе лапаротомной хирургии ( $p = 0,01$ ) [97]. Исследование, проведенное G. Vogani и соавт. не нашло существенной разницы во времени хирургического лечения между лапароскопической и лапаротомной группой [30]. Исследования, сравнивающие лапароскопический доступ у пожилых женщин, в сравнении с женщинами более молодого возраста, так же не

нашли существенных различий в продолжительности операции между двумя группами. Исследование X.Y. Zeng и соавт. по сравнению открытого и роботизированного доступа выявило более быстрое выполнение операций в группе лапаротомной хирургии ( $p = 0,009$ ). Однако, при сравнении выполнения роботизированной хирургии у женщин до и после 70 лет время хирургического лечения практически было сопоставимо. (253 мин против 243 мин) [117]. Аналогичные результаты были получены в исследовании M.P. Lowe и соавт., которые сравнили роботизированную хирургию у пациентов в возрасте до и после 80 лет (192 мин против 167 мин) [77].

Только в 2х исследованиях время выполнение миниинвазивных операций оказалось дольше, чем открытой. Эти результаты не противоречат общему принципу сопоставимости времени лечения, при этом, многие авторы упоминают, что с повышением навыков владения миниинвазивной хирургией, время операции уменьшается.

Таблица 6. Исследования по изучению хирургического доступа в лечении больных раком эндометрия старших возрастных групп

авторы	год	Тип исследования	Число пациентов	Возраст (годы)	Сравнение/анализ
Scribner et al.	2001	Ретроспективное	125	65	Лапаротомия/лапароскопия
Susini et al.	2004	Ретроспективное	171	70	Влагалищная/лапароскопия
Lachance et al.	2006	Ретроспективное	396	65	Возраст
Vaknin et al.	2009	Проспективное	115	70	Возраст
Walker et al.	2009	Рандомизированное	1682	63	Лапаротомия/лапароскопия
Ghezzi et al.	2010	Проспективное	231	70	Лапаротомия/лапароскопия
Siesto et al.	2010	Проспективное	108	65	Возраст
Vaknin et al.	2010	Проспективное	100	70	Возраст
Lowe et al.	2010	Ретроспективное	395	80	Возраст
Frey et al.	2011	Ретроспективное	129	65	Возраст
Bijen et al.	2011	Рандомизированное	238	70	Лапаротомия/лапароскопия
Perrone et al.	2012	Ретроспективное	210	70	Лапаротомия/лапароскопия
De Marzi et al.	2013	Проспективное	124	75	Возраст
Zeng et al.	2013	Проспективное	373	70; 80	Возраст
Bogani et al.	2014	Ретроспективное	125	75	Лапаротомия/лапароскопия
Lavoue et al.	2014	Проспективное	163	70	Лапароскопия / Робот

При сравнении кровопотери практически во всех исследованиях выявлено, что в группе миниинвазивного доступа уровень кровопотери гораздо ниже, чем в группе открытых операций, и нет разницы при одинаковом доступе при сравнении женщин молодого и старшего возраста.

Исследования, сравнивающие результаты лапароскопических и роботизированных операций у пожилых женщин, по сравнению с более молодыми женщинами не выявили разницу в частоте конверсий. Только одно исследование, Gynecology Oncology Group (GOG) LAP2 обнаружили более высокую вероятность конверсии в более старшем возрасте (OR  $\frac{1}{4}$  1,27; 95% DI: 1,14 до 1,42 за каждое дополнительное десятилетие) [111].

При сравнении осложнений ни один из авторов, сравнивающих лапароскопию и лапаротомию у пожилых женщин, не выявил статистически значимой разницы в периоперационных осложнениях, однако два исследования показали, что в группе лапароскопических операций было меньше послеоперационных осложнений, чем в группе открытой хирургии (15/33,  $p = 0,002$  и 5/24,  $p = 0,05$ , соответственно). Другие исследования не обнаружили существенной разницы в количестве послеоперационных осложнений. Исследования, сравнивавшие молодых и пожилых женщин после лапароскопических операций, не нашли каких-либо существенных различий между двумя группами с точки зрения общих (6,4% против 2,7%), и послеоперационных осложнений (4,2% против 1,7%) (25% по сравнению с 23,3%). Аналогичные результаты были получены в исследовании, сравнивая послеоперационные осложнения, после открытой хирургии, у женщин до и после 70 лет (41,7% против 41,9%) Однако, P. De Marzi и соавт. выявили более высокий уровень послеоперационных осложнений у женщин в возрасте старше 75 лет (23% против 9%,  $p = 0,032$ ). Так же некоторые авторы отмечали, что возраст старше 80 лет является «порогом» после которого риск появления осложнений возрастает (33% против 13%;  $p=0.022$ ) [45]. Некоторые авторы не отмечали увеличения общего числа осложнений в разных возрастных группах после роботизированной хирургии (0,5% против 0% против 3%), но регистрировали более частое развитие тяжелых осложнений (III и IV класс по Clavien Dindo Classification), риск которых после 80 лет резко увеличивался (10% против 1%,  $p=0.0035$ ).

При сравнении времени пребывания в стационаре практически все авторы отмечают несомненные, статистические достоверные, преимущества миниинвазивных доступов лечения. Так, например, в рандомизированном LAP2 исследовании показано, что доля пациентов, нуждающихся в послеоперационном лечении более 2х койко-дней, значительно ниже в лапароскопической группе (52% против 94%;  $p < 0,0001$ ) [111].

Исторически сложилось, что хирургические вмешательства выполнялись открытым доступом, но в последнее десятилетие исследования показывают целесообразность и преимущества выполнения операций миниинвазивными доступами, при этом не так много исследований изучают эту проблему именно со стороны пожилого и старческого возраста, поэтому данная проблема остается актуальной.

## **1.9 Качество жизни больных раком эндометрия**

Важным аспектом лечения онкологических пациентов, в том числе больных раком эндометрия, является оценка качества жизни людей, перенесших радикальное лечение.

Качество жизни – это интегральная характеристика физического, эмоционального, психологического и социального благополучия человека. Всемирная организация здравоохранения дает определение качеству жизни как «восприятие индивидуумом его положения в жизни в контексте культуры и системы ценностей, в которых индивидуум живет, и в связи с целями, ожиданиями, стандартами и интересами этого индивидуума» [21].

Отдаленные результаты лечения онкологических заболеваний, чаще всего оценивают по результатам 5-летней выживаемости больных, но, когда при применении различных комбинаций радикального лечения, результаты отдаленной выживаемости сопоставимы, тогда на первое место выходит оценка качества жизни больных, которая в некоторых случаях может стать определяющей, для выбора оптимального метода лечения. Так, например,

известно, что влагалищная послеоперационная брахитерапия рака эндометрия у больных промежуточным риском метастазирования снижает частоту возникновения местных рецидивов у больных на 2%, но при этом расстройство функций тазовых органов, встречается до 10% чаще, что в целом не влияет на общее качество жизни, и поэтому применение данной терапии оправдано [44].

По результатам многих исследований становится понятно, что больные онкологическими заболеваниями после проведенного лечения в большинстве случаев стараются сохранить свое социальное положение, статус, трудовую активность и образ жизни [76].

При оценке качества жизни, в данный момент разработано большое количество опросников, но все они, в основном, направлены на оценку 3 основных компонентов:

- Функциональные способности – оценка повседневной социальной, трудовой и бытовой активности
- Синдромально-симптомальные особенности – дискомфорт, связанный непосредственно с симптомами заболевания, либо с последствиями лечения, не влияющий на функциональные способности. Могут регрессировать в результате лечения
- Психоэмоциональное состояние – оценка восприятия общего состояния организма, здоровья, благополучия, удовлетворенностью жизни

С одной стороны, 5-летняя выживаемость больных РЭ составляет более 80% [42,87], и, в перспективе, ведет к большому количеству долгоживущих пациентов, а с другой стороны, лечение требует чаще всего комплексного подхода, с проведением адъювантной лучевой или химиотерапии [56,112], поэтому изучение качества жизни больных РЭ, после перенесенного лечения, имеет немаловажный характер. Так же не стоит недооценивать психоэмоциональную, эмоциональную, сексуальную и гормональную дисфункцию у женщин в постменопаузе [32,34,75].

По результатам исследований, минимально инвазивный доступ в хирургическом лечении (лапароскопический или роботизированный) значительно



улучшает качество жизни больных в аспекте перенесенной операции [63,69], но с другой стороны большое количество наблюдений говорит о значительном ухудшении общего качества жизни у данных пациентов, связанных с частым применением лучевой терапии [22,86,102]. Наиболее частые жалобы на ухудшение качества жизни связаны с расстройствами функций тазовых органов – нарушение работы мочеиспускательной системы и кишечника, которые могут сохраняться у больных в течение долгих лет [86].

По результатам обзора литературы можно сделать заключение, что рак эндометрия у женщин старше 70 лет встречается достаточно часто, со временем, из-за увеличения средней продолжительности жизни, количество данных больных будет только увеличиваться. Данной группе пациентов характерно выявление РЭ на более поздних стадиях, в основном из-за стертой клинической картины и поздней обращаемости к врачам, и, при этом, протекает более агрессивно, в основном из-за возраста и увеличения количества агрессивных гистологических форм. При этом данных больных зачастую ограничивают как в радикальном, так и в хирургическом лечении, что влияет на прогноз лечения заболевания. Все вышеперечисленное ухудшает результаты лечения данной категории больных, поэтому требуется более детальное изучение данной непростой группы пациентов.

## **ГЛАВА II**

### **Материалы и методы**

#### **2.1 Материалы исследования**

##### **2.1.1 Клиническая характеристика исследуемых групп пациентов**

При выполнении исследования был проведен анализ историй болезни и клинико-лабораторных данных 160 больных РЭ, получивших первым этапом хирургическое лечение на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации в период с января 2010 года по октябрь 2017 года.

Критериями включения в исследования являлось:

- Возраст пациентки старше 70 лет
- Гистологически подтвержденный диагноз РЭ
- Первым этапом пациентке выполнялось хирургическое лечение

Критериями исключения из исследования являлось:

- IV стадия заболевания (по классификации FIGO, пересмотр 2009 года)
- Гистологически подтвержденные саркомы матки

Проведение исследования было одобрено проблемной комиссией и локальным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Данные пациенток обработаны после получения их согласия.

Хирургическое лечение больных состояло выполнения операции в объеме лапароскопической/лапаротомной экстирпации матки с двухсторонним удалением придатков, которая, по показаниям, и при наличии возможности (соматический статус пациента, переносимость наркоза, технические возможности), была дополнена двусторонней тазовой лимфаденэктомией.

Показаниями к удалению тазовых лимфатических узлов являлось наличие риска метастазирования, установленное рекомендация Европейского общества онкологов (ESMO), Европейского общества онкологов-гинекологов (ESGO).

Пациентки, получившие лечение после 2014 года, которые имели промежуточный риск метастазирования, учитывая изученную литературу, по результатам которой выявлено, что у больных старшего возраста РЭ протекает более агрессивно - подвергались этапу тазовой лимфаденэктомии, либо, некоторым из них выполнялось определение сигнальных лимфатических узлов флуоресцентным методом с индоцианином зеленым (ICG). При выявлении метастатически измененного сигнального лимфоузла операция дополнялась расширенной тазово-парааортальной лимфаденэктомией.

Больным серьезными формами рака эндометрия операция была дополнена оментэктомией.

### **2.1.2 Дизайн исследования**

Для выполнения целей и задач исследования больные были разделены на две основные группы: первая группа – 80 человек (50%) - пациентки, получившие лечение лапароскопическим доступом; вторая группа - 80 человек (50%), получивших лечение лапаротомным доступом.

В зависимости от объема хирургического лечения каждая группа была разделена на две подгруппы – в первой подгруппе выполнена экстирпация матки с двухсторонним удалением придатков матки, второй подгруппе операция была дополнена этапом тазовой лимфаденэктомии. Дизайн исследования представлен в схеме (Рис. 5).

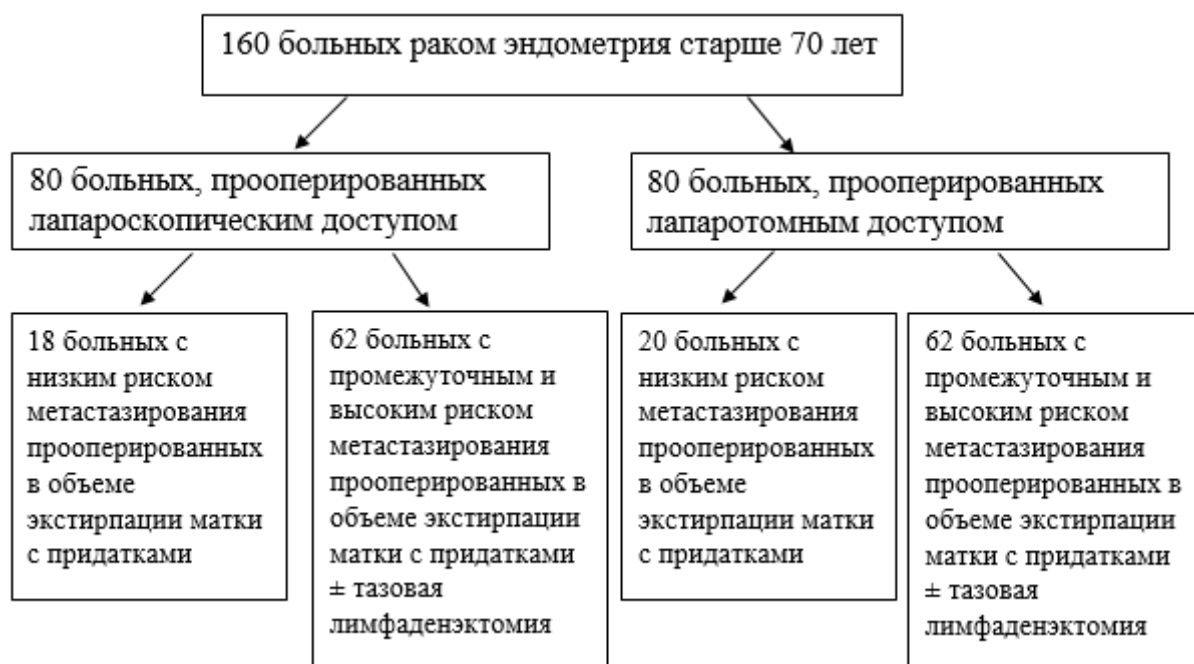


Рисунок 5. Дизайн исследования

Возраст больных в основной группе варьировался от 70 до 88 лет и в среднем составлял  $75,54 \pm 3,9$  лет, а в группе сравнения был от 70 до 87 лет и в среднем составил  $74,8 \pm 3,6$  лет, обе группы сопоставимы ( $p > 0,05$ ).

## 2.2. Методы исследования

Для выполнения поставленной задачи была создана база данных, основанная на клинических характеристиках, полученных при анализе историй болезни.

У всех пациенток на догоспитальном этапе проводилось полное клиническое обследование, в которое в обязательном порядке входило: общие анализы крови и мочи, ультразвуковая доплерография сосудов нижних конечностей, исследование фракции выброса левого желудочка. При наличии показаний, исследования дополнялись эзофагогастродуоденоскопией, эхокардиографию сердца с измерение фракции выброса левого желудочка, исследование функции внешнего дыхания и консультации профильных специалистов при наличии сопутствующих заболеваний. Для клинического стадирования и определения объема и тактики хирургического лечения всем

больным выполнялось ультразвуковое исследование и МРТ малого таза с в/в контрастированием, КТ/рентгенография органов грудной клетки, КТ/УЗИ органов брюшной полости. У 98,7% больных имелась морфологическая верификация опухолевого процесса, которую получали путем аспирационной биопсии/фракционного кюретажа полости матки. У 2х больных, ввиду невозможности получения гистологической верификации (окклюзия влагалища или цервикального канала) лечение выполнялось на основании клинических данных. Стадия заболевания выставлялась в соответствии с классификацией TNM 7 издания (Таблица 7). Смешанные типы опухоли относили к морфологической группе, протекающей по более неблагоприятному прогнозу.

Всем больным за 1 час до хирургического лечения проводилась антибактериальная терапия цефалоспоридами III поколения, которая, при наличии показаний, продолжалась и в послеоперационном периоде. Профилактика тромбоэмболических осложнений осуществлялась введением низкомолекулярного гепарина и использования компрессионного трикотажа.

Определения доступа лечения осуществлялось оперирующим хирургом и принятой лечебной тактикой клиники, совместно с анестезиологом, учитывая пожелания больной. Противопоказаниями к проведению лапароскопической операции являлись размеры матки более 10 недель. В остальном – противопоказания к хирургическому лечению были связаны с декомпенсированной сопутствующей патологией, но данные больные выявлялись еще на догоспитальном этапе.

Таблица 7. Классификация TNM для рака тела матки.

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)

Выбор объема хирургического лечения формировался, исходя из клинических рекомендаций Европейского общества гинекологов-онкологов, где учитывается гистологическая форма опухоли и глубина инвазии в миометрий.

Все операции выполнялись под общей комбинированной анестезией с применением ИВЛ. Время операции рассчитывалось с момента начала разреза до наложения последнего шва на кожу.

### 1.3. Особенности хирургического лечения

Лапаротомные операции осуществлялись стандартной общепринятой методикой, путем выполнения нижнесрединной лапаротомии, единственным различием между лечением было дренирование брюшной полости в послеоперационном периоде – до 2013 года дренирование после выполнения тазовой лимфаденэктомии выполнялось активными дренажами, установленными в параметрии через влагалище, а с 2013 года – через переднюю брюшную стенку.

Лапароскопические операции выполнялись при помощи инструментов стандартной длины. Все больные укладывались в эргономичное положение – на спине, с установкой держателей для ног по типу «сапожек» и разведенными ногами. Руки пациентки укладывались вдоль тела и фиксировались операционным материалом без компрессии мягких тканей. Данные манипуляции выполнялись для исключения нарушений кровообращения и иннервации, которая может развиваться в результате длительной компрессии. Основным этапом операции выполнялся в положении Тренделенбурга. Так же использовался пневматический матрас, который принимает форму тела больной, для исключения смещения пациентки, находящейся в вынужденном положении. Для безопасной установки первого троакара использовалась игла Вереша, которая устанавливалась в брюшную полость в параумбиликальной области, или, при наличии пупочной грыжи, хирургического анамнеза или ожирения – в левом подреберье в точке Palmer, так как эта точка является наиболее безопасной у данной группы больных. При достижении целевого уровня карбоксиперитонеума (12-14 мм. рт. ст.) в околопупочной области или в левом подреберье устанавливался первый 10-мм троакар для оптики. После ревизии брюшной полости в стандартных точках устанавливалось три 5-мм троакара для инструментов. Данные манипуляции позволили достигнуть того, что интраоперационных осложнений, получаемых при вхождении в брюшную полость, не зарегистрировано.

При создании карбоксиперитонеума и перемещение пациентки в положение Тренделенбурга, у части больных, особенно страдающих ожирением и выраженной сопутствующей патологией, происходили гемодинамические и

дыхательные расстройства – повышение артериального давления или снижение объема вентиляции легких – в таком случае для минимизации данных осложнений применялись следующие методы:

- Снижение угла в положении Тренделенбурга до 10°.
- Снижение уровня давления карбоксиперитонеума до 8-10 мм. рт. ст.

Таким образом данные приемы позволяли выполнить хирургическое лечение, без ухудшения визуализации и техники хирургии.

У 3-х больных (3,75%) из-за опущения матки или выраженной сопутствующей патологии и плохой переносимости карбоксиперитонеума – хирургическое лечение было выполнено комбинированным доступом – лапароскопически выполнялся этап тазовой лимфаденэктомии и мобилизации связочного аппарата матки, затем матка удалялась влагалищным доступом.

Для улучшения хирургической техники и мобилизации матки использовался маточный манипулятор, устанавливаемый в полость матки и позволяющий достигать оптимального положения матки при различных этапах операции. Безопасность применения данного манипулятора, у больных РЭ доказана многочисленными исследованиями. Для исключения диссеминации опухоли перед установкой маточного манипулятора проводилась коагуляция истмических отделов маточных труб. На этапе кольпотомии использование манипулятора предотвращало утечку газа и помогало извлечь препарат из брюшной полости без повреждения и диссеминации опухоли.

Все операции выполнялись с использованием биполярной коагуляции, на этапе тазовой лимфаденэктомии применялся ультразвуковой скальпель. Монополярная коагуляция использовалась лишь на этапе кольпотомии, с целью профилактики ожоговых некрозов влагалища, которые могут привести к ухудшению течения послеоперационного периода.

Наличие спаечного процесса в брюшной полости регистрировалось, когда определялось наличие спаек, не позволяющие выполнить хирургическое лечение без их разделения.



Операция начиналась путем мобилизации кишечника и устранения спаечного процесса в малом тазу (при наличии). У больных с выраженным ожирением, использовался прием мобилизации ректосигмоидного отдела толстой кишки путем прошивания жировых отростков толстой кишки (app. Epiplēica) и транспозиции кишечника к передней брюшной стенке, что позволяло улучшить визуализацию органов малого таза.

Последующим этапом выполнялось пересечение круглых связок матки, с последующим вскрытием и диссекцией переднего листка широкой связки матки. Визуализировался задний листок широкой связки матки, диссекция продолжалась вдоль него книзу, визуализировался мочеточник, и после чего выполнялась фенестрация заднего листка широкой связки матки. Данный прием позволяет минимизировать риск травматизации мочеточника при выделении связочного аппарата матки. После чего пересекались воронкотазовые и крестцово-маточные связки, вскрывалось пузырно-маточная складка и производилась диссекция пузырно-маточного пространства до верхней трети влагалища. Следующим этапом выполнялась кольпотомия с последующим извлечением препарата на маточном манипуляторе через кольпотомную рану. В 2-х случаях, когда извлечение препарата не удавалось ввиду размеров, препарат укладывался в пакет, и извлекался путем выполнения минилапаротомии (данные операции так же отнесены к классу лапароскопии без конверсии). Влагалище ушивалось интракорпорально, отдельными рассасывающимися швами.

При выполнении этапа лимфаденэктомии – происходило вскрытие параметриев вдоль воронкотазовой связки, до уровня бифуркации общих подвздошных сосудов. Далее происходило удаление жировой клетчатки с подвздошными лимфатическими узлами, в которые входят наружные и внутренние подвздошные и запираательные группы лимфатических узлов. Границами лимфодиссекции являлось:

- латеральная граница – бедренно-половой нерв
- медиальная граница – пупочная артерия
- дистально – паховая связка и узел Пирогова-Розенмюллера

- медиально – бифуркация общих подвздошных сосудов
- нижняя – запирающий нерв

Лимфатические узлы удалялись единым блоком, и извлекались из брюшной полости в специальных контейнерах.

При планировании определения сигнальных лимфатических узлов – пациентке в начале операции, перед установкой маточной манипулятора, в строму шейки матки на 3 и 9 часов условного циферблата вводился лимфатропный контраст – индоцианин зеленый, который через 3-5 минут, в инфракрасном спектре лапароскопа позволял выявить сигнальные лимфатические узлы, которые удалялись и подвергались срочному гистологическому исследованию – при выявлении метастазов больной выполнялась тазово-парааортальная лимфаденэктомия.

#### **1.4. Оцениваемые интра- и послеоперационные показатели**

У всех больных были проанализированы следующие показатели: ИМТ, Индекс коморбидности Чарлсон, шкала анестезиологического риска ASA, сопутствующие заболевания и особенности течения интраоперационного и послеоперационного периода. Кровопотеря рассчитывалась, исходя из количества крови в аспираторе и с учетом операционного материала. Гемотрансфузия и повреждения внутренних органов отнесены к интраоперационным осложнениям. Проанализировано течение послеоперационного периода, осложнения, длительность послеоперационного болевого синдрома, потребность в анальгетиках. Так же оценены онкологические показатели – общая выживаемость и безрецидивный период, произведена оценка качества жизни пациентов в течение первого года после завершения лечения.

Показатели артериального давления фиксировались у пациенток до начала наркоза, после интубации трахеи, через 10 мин (на этапе инсуфляции углекислого газа в брюшную полость), через 10 мин после окончания инсуфляции и в конце хирургического лечения. При расчете среднего артериального давления

использовалась

следующая

формула:

$$\text{Среднее АД} = (2 \times \text{Диастолическое АД} + \text{Систолическое АД}) / 3$$

У всех больных рассчитан индекс массы тела (ИМТ) по следующей формуле: ИМТ = масса тела (кг) / рост (см)<sup>2</sup>, в зависимости от которого определялась степень ожирения больных (по рекомендациям ВОЗ 2000г.) (Таблица 8).

Таблица 8. Классификация массы тела в зависимости от ИМТ

Классификация	Значения ИМТ кг/м <sup>2</sup>	Риск коморбидности
Нормальная масса тела	До 24	Средний
Предожирение	25 – 29	Умеренный
Ожирение I степени	30 – 34	Увеличенный
Ожирение II степени	35 – 39	Высокий
Ожирение III степени	≥ 40	Крайне высокий

Для расчета сопутствующих заболеваний больных использовался индекс коморбидности Чарлсон, который, по результатам многих исследований, обладает достаточно точным прогнозом, при оценке предполагаемой продолжительности жизни (Таблица 9).

Таблица 9. Критерии индекса коморбидности Чарлсон

Баллы	Болезни
1	Инфаркт миокарда Застойная сердечная недостаточность Болезнь периферических артерий Цереброваскулярное заболевание Деменция Хроническое заболевание легких Болезнь соединительной ткани Язвенная болезнь Легкое поражение печени Диабет
2	Гемиплегия Умеренная или тяжелая болезнь почек Диабет с поражением органов Злокачественная опухоль без метастазов Лейкемия Лимфомы
3	Умеренное или тяжелое поражение печени
6	Метастазирующие злокачественные опухоли СПИД (болезнь, а не только вирус)
	+ добавляется по 1 баллу за каждые 10 лет жизни после 40

При оценке баллы суммируются, и составляется прогноз на ожидаемую 10-летнюю продолжительность жизни по состоянию коморбидного фона (Таблица 10).

Таблица 10. Зависимость количества баллов по шкале Чарлсон к прогнозируемой продолжительности жизни.

Сумма баллов	10-летняя выживаемость, %
0	99
1	96
2	90
3	77
4	53
≥5	21

Шкала ASA оценивает состояние пациента перед хирургическим вмешательством, и прогнозирует риски, которые могут возникнуть в результате анестезии и наркоза (Таблица 11).

Таблица 11. Шкала ASA

Класс	Физический статус
1	Здоровый
2	Лёгкая системная патология
3	Тяжёлая системная патология, ограничивающая активность, но не угрожающая жизни
4	Тяжелая системная патология, угрожающая жизни
5	Высока вероятность гибели пациента в течение 24 ч после операции или без неё

Послеоперационные осложнения разделены на группы в соответствии со шкалой классификации послеоперационных осложнений Clavien-Dindo:

I Любые отклонения от нормального послеоперационного течения, не требующие медикаментозного лечения или хирургического, эндоскопического, радиологического вмешательства. Разрешается терапевтическое лечение: антипиретики, анальгетики, диуретики, электролиты, физиотерапия. Сюда же относится лечение раневой инфекции.

II Требуется лечение в виде гемотрансфузии, энтерального или парентерального питания.

III Требуется хирургическое, эндоскопическое или радиологическое вмешательство:

IIIa Вмешательство без общего обезболивания.

IIIb Вмешательство под общим обезболиванием.

IV Жизнеугрожающие осложнения (включая осложнения со стороны ЦНС), требующие интенсивной терапии, наблюдения в отделении реанимации, резекции органа:

IVa Недостаточность одного органа.

IVb Полиорганная недостаточность.

V Смерть больного.

Всем больным было проведено изучение качества жизни и психоэмоционального состояния больных с использованием опросника качества жизни онкогинекологических больных "Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT-G)" (Version 4, 2002) [33].

Опросник оценки качества жизни онкогинекологических больных (FACT-G) отражал 4 сферы жизнедеятельности пациентов: социальное благополучие, эмоциональное благополучие, функциональное и физическое благополучие

Оценка результатов качества жизни больных раком тела матки производилась по 4 балльной системе от 0 до 4. Полученные результаты рассчитывались согласно рекомендациям комитета FACIN.

### **1.5. Статистическая обработка данных**

Полученные в процессе выполнения работы клинические результаты обрабатывались с использованием программы MS Office Excel 2007 и программной системы STATISTICA for Windows (версия 10 Лиц. ВХХR310F964808FA-V) [6].

Для качественных параметров (гистологический тип и степень дифференцировки опухоли, сопутствующая патология, метастатическое поражение регионарных ЛУ, рецидивы после лечения и т.п.) определялись абсолютные значения и процентные доли в соответствующих задачах работы группах и подгруппах. Сопоставление их частотных характеристик проводилось с помощью непараметрических методов  $\chi^2$  и  $\chi^2$  с поправкой Йетса (для малых групп), критерия Фишера.

Для описания количественных показателей (возраст, ИМТ, объем кровопотери и др.) рассчитывались средние значения; среднеквадратические отклонения и ошибки; минимум и максимум; медианы и квартили. Их сравнение в исследуемых группах осуществлялось с использованием критериев Манна-Уитни, Колмогорова-Смирнова, медианного хи-квадрат и модуля ANOVA [18,20].

Для сравнения результатов в группах использовался многовыборочный критерий, который представляет собой развитие критерия Вилкоксона, обобщенного Геханом, критерия Вилкоксона, обобщенного Пето, и логарифмически рангового критерия [10].

Анализ безрецидивной и общей выживаемости проводился на основе подходов к оценке функции выживания, предложенной Капланом и Мейером [6].

Для визуализации исходных клинических данных и результатов их анализа использовался модуль построения диаграмм системы Microsoft Office и графические возможности системы Statistica for Windows. Для представления частотных характеристик признаков построены столбиковые и круговые диаграммы. Критерием статистической достоверности получаемых выводов мы считали общепринятую в медицине величину  $P < 0,05$ . [6,18].

Устойчивый вывод о наличии или отсутствии достоверных различий формулировался тогда, когда имелись одинаковые по сути результаты по всему комплексу применявшихся критериев.

## ГЛАВА III

### Результаты собственных исследований

#### 3.1. Клиническая характеристика групп больных

Средний возраст больных был сопоставим в обеих группах - составил  $75,2 \pm 3,88$  лет, и колебался от 70 до 88 лет.

В таблице 12 представлено распределение больных по среднему индексу массы тела, который, в среднем, составил  $31,46 \pm 6,06$ . В лапароскопической группе средний ИМТ был выше чем в группе, которой была проведена открытая операция и составил  $32,47 \pm 6,46$  и  $30,55 \pm 5,58$ , соответственно, но разница оказалась статистически недостоверной ( $p > 0,05$ ). При анализе распределения больных по степеням ожирения выявлено, что в группе, где выполнялись лапароскопические операции, гораздо больше пациентов с ожирением II и III степени (33 человека и 13, соответственно,  $p < 0,05$ ) (Таблица 12).

Таблица 12. Распределение больных РЭ старше 70 лет в зависимости от ИМТ

Индекс массы тела	Основная группа n=80 (лапароскопия), n(%)	Группа сравнения n=80 (лапаротомия), n(%)	p
< 25 (умеренная масса тела)	11 (13,7%)	19 (23,7%)	>0,05
25-30 (предожирение)	21 (26,2%)	22 (27,8%)	>0,05
30-35 (ожирение I)	15 (18,7%)	26 (32,5%)	>0,05
35-40 (ожирение II)	22 (27,5%)	8 (10%)	<b>&lt;0,05</b>
>40 (ожирение III)	11 (13,7%)	5 (6,2%)	>0,05
35-40+ (ожирение II-III)	33 (41,2%)	13 (16,2%)	<b>&lt;0,05</b>

Все пациентки имели сопутствующую патологию различной степени выраженности, по поводу чего все больные принимали, как минимум один



препарат на постоянной основе для коррекции данных заболеваний. При сравнении основных нозологических форм сопутствующих заболеваний, группы оказались сопоставимы. Гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца страдали практически все больные (98,7% и 94,3% соответственно) в обеих группах. Более трети больных болели сахарным диабетом. Восемьдесят семь процентов человек в каждой группе имели хроническую сердечную недостаточность разной степени тяжести, у 90% больных диагностирована варикозная болезнь вен нижних конечностей. Более подробное распределение больных представлено в таблице 13.

Таблица 13. Распределение больных РЭ старше 70 лет по сопутствующим заболеваниям.

Сопутствующая патология	Всего n=160, n(%)	Основная группа n=80, n(%)	Группа сравнения n=80, n(%)	p
Гипертоническая болезнь	158 (98,7%)	79 (98,7%)	79 (98,7%)	>0,05
ИБС	151 (94,3%)	75 (93,7%)	76 (95%)	>0,05
Сахарный диабет	55 (34,3%)	28 (35%)	27 (33,7%)	>0,05
Инфаркт миокарда в анамнезе	10 (6,2%)	6 (7,5%)	4 (5%)	>0,05
Хроническая сердечная недостаточность	140 (87,5%)	70 (87,5%)	70 (87,5%)	>0,05
Инсульт в анамнезе	10 (6,2%)	6 (7,5%)	4 (5%)	>0,05
Бронхиальная астма / ХОБЛ	13 (16,2%)	7 (8,7%)	6 (7,5%)	>0,05
Язвенная болезнь	26 (16,2%)	16 (20%)	10 (12,5%)	>0,05
Хронические болезни почек	20 (12,5%)	17 (21,2%)	3 (3,7%)	<b>&lt;0,05</b>
Варикозная болезнь	144 (90%)	73(91,2%)	71 (88,7%)	>0,05

Учитывая большое количество сопутствующих заболеваний у больных, ожидаемо высоким оказался индекс коморбидности Чарлсон, который, в среднем, составлял около 7 в обеих группах, что прогнозирует 10-летнюю выживаемость по сопутствующей патологии, с учетом онкологического процесса, около 21%. Оценка анестезиологического риска проводилась по шкале ASA и составила 2,9 в обеих группах, при этом более 90% больных имели индекс ASA  $\geq 3$ . Ввиду высоких анестезиологических и интра- и послеоперационных рисков – все больные были тщательно обследованы на догоспитальном этапе, с целью профилактики и предупреждения возможных осложнений (Таблица 14).

Таблица 14. Распределение больных РЭ старше 70 лет по коморбидному статусу

Шкала	Основная группа n=80 (лапароскопия)	Группа сравнения n=80 (лапаротомия)
Индекс коморбидности Чарлсон	7,2 ± 0,5	7,1 ± 0,4
ASA	2,93 ± 0,42	2,98 ± 0,53
Индекс ASA $\geq 3$	73 (91,2%)	75 (93,7%)

Очень важным показателем, на наш взгляд, является то, что 25 больным (31,2%) в лапароскопической группе, ввиду наличия выраженного коморбидного фона и высокого риска интра- и послеоперационных осложнений ранее отказывали в хирургическом лечении в онкологических учреждениях РФ. В контрольной группе данные о полученных ранее отказов в лечении собрать не удалось.

С 2013 года и за все время исследования в хирургическом лечении было отказано 5 больным (без учета выявления IV стадии заболевания). Основным противопоказанием явилась крайне декомпенсированная сопутствующая патология, и у 2 больных, на фоне умеренно выраженной коморбидности, в совокупности с крайне старческим возрастом (94 и 95 лет) – было принято

решение воздержаться от оперативного лечения, ввиду того, что ожидаемая продолжительность жизни после операции вряд ли бы превысила длительность жизни без оказания лечения.

При анализе сопутствующей гинекологической и хирургической патологии, которая указана в таблице 15, выявлено, что миома матки диагностирована у 20% больных в обеих группах. Стоит отметить, что миома матки более 10 недель беременности, которая, по нашему мнению, является ограничением к выполнению лапароскопического доступа – обнаружена у 2-х пациенток которым операция была выполнена открытым доступом. Кисты яичников у данной группы больных диагностированы чуть более, чем в 6% случаях в обеих группах, при этом гигантские кисты яичников (более 10 см) – которые в нашем центре являются противопоказанием для лапароскопического доступа, особенно если подозреваются метастатические изменения – в данном исследовании не было. Всем пациенткам с кистозным образованием яичников выполнялось срочное гистологическое исследование для определения дальнейшего объема операции. В 3-х случаях (2 в лапароскопической и 1 в контрольной группе), где были выявлены метастатические изменения в яичниках – операция была дополнена взятием смывов из брюшной полости + выполнением оментэктомии, хирургический доступ при этом оставался прежним.

Одним из возможных ограничений к лапароскопической хирургии является отягощенный хирургический анамнез на органах брюшной полости и малого таза, и, как следствие, спаечный процесс различной степени выраженности. В группе лапаротомных операций – отягощенный хирургический анамнез регистрировался несколько чаще, чем в основной (41% против 36% соответственно,  $p > 0,05$ ), и, как закономерность, спаечный процесс так же встречался чаще (31% в основной группе против 25% в лапароскопической). Но наличие перенесенных операций на брюшной полости и органах малого таза не являлось противопоказанием к выполнению лапароскопического доступа, и с 2015 года практически все

операции выполнялись лапароскопически, при этом процент конверсий, как будет показано далее, сохранялся небольшим.

Так же одним из распространенных противопоказаний к лапароскопическому доступу является наличие грыж передней брюшной стенки. Очевидно, что при наличии гигантских вентральных грыж выбор лапаротомного доступа является единственным, но грыжи небольших размеров или крупные пупочные грыжи в нашем исследовании не являлись противопоказанием к миниинвазивному лечению.

Таблица 15. Распределение больных РЭ старше 70 лет по сопутствующей гинекологической и хирургической патологии

Сопутствующая гинекологическая и хирургическая патология	Основная группа n=80 (лапароскопия)	Группа сравнения n=80 (лапаротомия)	p
Миома матки	18 (22,5%)	16 (20%)	>0,05
Кисты яичников	5 (6,2%)	6 (7,5%)	>0,05
Опущение стенок влагалища/выпадение матки	9 (11,2%)	5 (6,2%)	>0,05
Размер (объем) матки	66±3,78 мл	71±4,25 мл	>0,05
Отягощенный хирургический анамнез на органах малого таза и брюшной полости	29 (36,2%)	33 (41,2%)	>0,05
Спаечный процесс	20 (25%)	25 (31,2%)	>0,05
Грыжа передней брюшной стенки	6 (7,5%)	7 (8,75%)	>0,05

С учетом возраста, у данных больных периодически встречалось ослабление связочного аппарата матки и, как следствие, опущение стенок влагалища или полное выпадение матки. При полном выпадении матки у 3 больных

лапароскопической группы было выполнено хирургическое лечение из комбинированного доступа - начало операции и этапы тазовой лимфаденэктомии/мобилизации связочного аппарата выполнялся лапароскопически, а экстирпация матки выполнялась влагалищным доступом.

Большинство больных, получивших хирургическое лечение прооперированы на I стадии заболевания (78% в основной группе и 67% в контрольной). При этом, большинство больных имели глубокую инвазию в миометрий, и, таким образом, относятся к группе промежуточного и высокого риска метастазирования. Доля больных II стадией заболевания составила лишь 16% от общего числа больных (n=25). Большая их часть прооперирована лапаротомным доступом (21% против 10% в основной группе). Больные III стадией заболевания распределились однородно (по 11% в каждой группе). Более подробное распределение указано в таблице 16. Достоверной разницы между группами получено не было, поэтому по стадиям заболевания группы считаются однородными.

Таблица 16. Распределение больных РЭ старше 70 лет по стадиям заболевания

Стадия заболевания	Основная группа n=80 (лапароскопия), n(%)	Группа сравнения n=80 (лапаротомия), n(%)	p
IA	24 (30%)	20 (25%)	>0,05
IB	39 (48,7%)	34 (42,5%)	>0,05
I стадия	63 (78,7%)	54 (67,5%)	>0,05
II	8 (10%)	17 (21,2%)	>0,05
IIA	3 (3,7%)	2 (2,5%)	>0,05
IIC	6 (7,5%)	7 (8,75%)	>0,05
II стадия, суммарно	9 (11,2%)	9 (11,2%)	>0,05

По морфологической характеристике процесса – данные представлены в таблице 17 - большую часть составили эндометриоидные аденокарциномы, различной степени дифференцировки (82% в основной группе и 85% в контрольной). Самый благоприятный вариант – высокодифференцированная эндометриоидная аденокарцинома – чаще встречался в группе лапароскопических операций, и составил 26% от общего числа больных, в контрольной группе данный тип встречался в 10% случаев,  $p < 0,05$ . Менее благоприятный тип опухоли – умереннодифференцированные опухоли чаще встречались в группе лапаротомной хирургии (42,5% в основной группе против 58,2% в группе сравнения,  $p = 0,07$ ). Низкодифференцированные опухоли встречались приблизительно одинаково – в 13,7% и 16,2% в обеих группах. При выявлении смешанного типа опухолевого процесса, который был выявлен у 15 больных в обеих группах – пациентку относили в группу с опухолями, протекающими по менее благоприятному прогнозу. Серозные карциномы немного чаще встречались в основной группе (16% против 10% в группе сравнения,  $p > 0,05$ ). Светлоклеточная карцинома выявлялась относительно редко, у одной больной в первой группе и у 4 пациенток во второй группе.

Таблица 17. Распределение больных РЭ старше 70 лет по гистологическому типу опухоли

Гистологический тип опухоли	Основная группа n=80 (лапароскопия), n(%)	Группа сравнения n=80 (лапаротомия), n(%)	p
Эндометриоидная аденокарцинома	66 (82,5%)	68 (85%)	>0,05
• G1	21 (26,2%)	8 (10%)	<0,05
• G2	34 (42,5%)	47 (58,2%)	0,06
• G3	11 (13,7%)	13 (16,2%)	>0,05
Серозная карцинома	13 (16,2%)	8 (10%)	>0,05
Светлоклеточная карцинома	1 (1,25%)	4 (5%)	>0,05

Таким образом, в нашем исследовании большинство пациентов (70%) с I стадией заболевания относятся к промежуточному и высокому риску метастазирования, и, в соответствии со стандартами, этим группам больных в нашем исследовании, по возможности, выполнялся этап тазовой лимфаденэктомии (Таблица 18).

Таблица 18. Распределение больных I стадией РЭ старше 70 лет по риску метастазирования (n=117).

Риск метастазирования	Всего, n(%)	Основная группа, (n)	Группа сравнения, (n)	p
Низкий риск	34 (30%)	17	17	>0,05
Промежуточный риск	57 (47%)	32	25	>0,05
Высокий риск	26 (23%)	14	12	>0,05
Всего	117 (100%)	63	54	>0,05

### 3.2 Интраоперационные характеристики больных РЭ старше 70 лет

Всем больным обеих групп была выполнена экстирпация матки с придатками ± тазовая лимфаденэктомия. Распределение больных отражено в таблице 19. В лапароскопической группе операции немного чаще дополнялись этапом тазовой лимфаденэктомии либо биопсии лимфатических узлов (77,5% в основной группе против 73% в контрольной,  $p>0,05$ ). Так же, при выявлении метастатических изменений в яичниках, либо при наличии серозной карциномы матки – хирургическое лечение дополнялось оментэктомией.

При более детальном разборе группы больных, которым выполнялась тазовая лимфаденэктомия, выявлено, что в группе лапароскопических операций тотальная тазовая лимфаденэктомия выполнялась чаще, чем в группе открытых операций (55 операций против 49 операций соответственно,  $p>0,05$ ), при этом, при лапароскопических операциях реже выполнялся неоптимальный объем операции - селективная тазовая лимфаденэктомия/биопсия подозрительных или увеличенных тазовых лимфатических узлов, который производился при наличии ограничений к тотальной лимфодиссекции (основные ограничения – повышенный риск развития послеоперационных осложнений, возраст и технические трудности, обусловленные морбидным ожирением больных). В группе лапаротомных операций было 10 таких больных, а в лапароскопической – 1 больная.



Таблица 19. Распределение больных РЭ старше 70 лет в зависимости от объема хирургического лечения

Объем хирургического лечения	Основная группа n=80, n(%)	Группа сравнения n=80, n(%)	p
Экстирпация матки с придатками	18 (22,5%)	21 (26,3%)	>0,05
Экстирпация матки с придатками с тазовой лимфаденэктомией/биопсией ЛУ	62 (77,5%)	59 (73,7%)	>0,05
Оментэктомия	5 (6,2%)	12 (15%)	>0,05

При этом в лапароскопической группе, при отсутствии возможности для выполнения лимфаденэктомии у 3 больных выполнена биопсия сигнальных лимфатических узлов, что более точно стадирует пациентку, чем «слепая» биопсия увеличенных лимфатических узлов. У 3 больных с опущениями тазовых органов операция была выполнена с использованием комбинированного доступа – тазовая лимфаденэктомия и мобилизация воронкотазовых связок матки производилась лапароскопическим доступом, а затем экстирпация матки с придатками выполнялась влагалищным доступом (Таблица 20).

Таблица 20. Распределение больных РЭ старше 70 лет с этапом тазовой лимфаденэктомии по объемам хирургического лечения

Объем хирургического лечения	Основная группа n=62	Группа сравнения n=59	p
Экстирпация матки с тазовой лимфаденэктомией (полной)	55	49	>0,05
Экстирпация матки с селективной тазовой лимфаденэктомией/биопсией ЛУ	1	10	<0,05
Экстирпация матки с придатками с биопсией сигнального ЛУ	3	-	-
Комбинированный доступ (лапароскопический + вагинальный)	3	-	-

Таким образом, в таблице 21 показаны все больные, которые, по каким-либо причинам были ограничены в объеме хирургического лечения. Отказ от выполнения этапа лимфаденэктомии был одинаковым (по 8 человек в каждой группе), но в группе лапароскопической хирургии операций с выполнением селективной лимфаденэктомии/биопсией единичного тазового лимфатического узла (не сигнального) встречалось гораздо реже (1,25% против 12,5%,  $p < 0,05$ ). Если суммировать всех больных, которые не получили радикальное хирургическое лечение, в группе лапароскопических операций таких пациентов оказалось в 2 раза меньше (12,5% ограничено в основной группе, против 25% в контрольной,  $p < 0,05$ ).

Таблица 21. Распределение больных РЭ старше 70 лет получивших нерадикальное хирургическое лечение

Ограничение в лечении	Основная группа, n(%)	Контрольная группа, n(%)	p
Ограничение лимфаденэктомии	8 (10%)	8 (10%)	>0,05
Оментэктомия	1 (1,25%)	2 (2,5%)	>0,05
Биопсия ЛУ/ селективная лимфаденэктомия	1 (1,25%)	10 (12,5)	<0,05
Всего ограничено	10 (12,5%)	20 (25%)	<0,05

При оценке интраоперационных показателей, распределение которых показано в таблице 22, длительность операции оказалась достоверно выше в группе лапароскопической хирургии, вне зависимости от объема операции. При объеме хирургического лечения – экстирпации матки с придатками – время операции составило  $105 \pm 39$  минут против  $90 \pm 31$  минут в контрольной группе, соответственно ( $p < 0,05$ ). Время хирургического лечения при выполнении расширенных операций с выполнением лимфодиссекции составило  $151 \pm 33$  минут против  $121 \pm 39$  минут в основной и контрольной группе соответственно, при  $p < 0,05$ .

При анализе кровопотери выявлено, что лапароскопические операции более чем в 7 раз снижают кровопотерю во время хирургического лечения - в основной группе кровопотеря колебалась от 20 до 150 мл при лапароскопическом доступе, и поднималась до 250 мл при комбинированном (лапароскопический+вагинальный) доступе, и, в среднем, составила  $36,7 \pm 12,6$  мл, в то время, как в группе лапаротомий кровопотеря колебалась от 200 мл до 1000 мл, и, в среднем, составила  $278 \pm 46,9$  мл, при  $p < 0,05$ . Учитывая

кровопотерю, в контрольной группе, в 8 случаях понадобилась гемотрансфузия, в основной группе переливание крови не производилось.

Таблица 22. Интраоперационные показатели больных РЭ старше 70 лет

Интраоперационные показатели	Основная группа, n=80	Группа сравнения, n=80	p
Длительность операции экстирпация матки с придатками, мин	105 ± 39	90 ± 31	<0,05
Длительность операции экстирпация матки с придатками с тазовой лимфаденэктомией, мин	151 ± 33	121 ± 39	<0,05
Кровопотеря, мл	36,7 ± 12,6	278 ± 46,9	<0,05
Гемотрансфузия	0	8	<0,05
Конверсия в лапаротомию	1	-	-

Конверсия в лапаротомию произошла в 1 случае, по причине обширного спаечного процесса из-за осложненного хирургического анамнеза (перитонит). Такое небольшое число конверсий характеризуется, скорее всего, тщательным отбором больных, подходящих для данного доступа, и последовательного, аккуратного и методичного выполнения основных этапов хирургического лечения.

При анализе динамики артериального давления (АД), представленного на рисунке 6, видно, что из-за возраста и сопутствующей патологии, у большинства больных перед началом наркоза отмечается значительное повышение АД, которое в некоторых случаях составляло 210/125 мм. рт. ст., и, на наш взгляд, не должно являться противопоказанием к анестезии, так как в дальнейшем, после интубации трахеи, у большинства пациенток давление нормализуется при помощи медикаментозных средств. При лапароскопических операциях на этапе

инсуффляции карбоксиперитонеума у многих больных так же происходит достоверный подъем АД (СрАД  $158,4 \pm 15,4$  мм. рт. ст. в основной группе и  $135,6 \pm 13,2$  мм. рт. ст. в основной группе,  $p < 0,05$ ), который купировался медикаментозно.

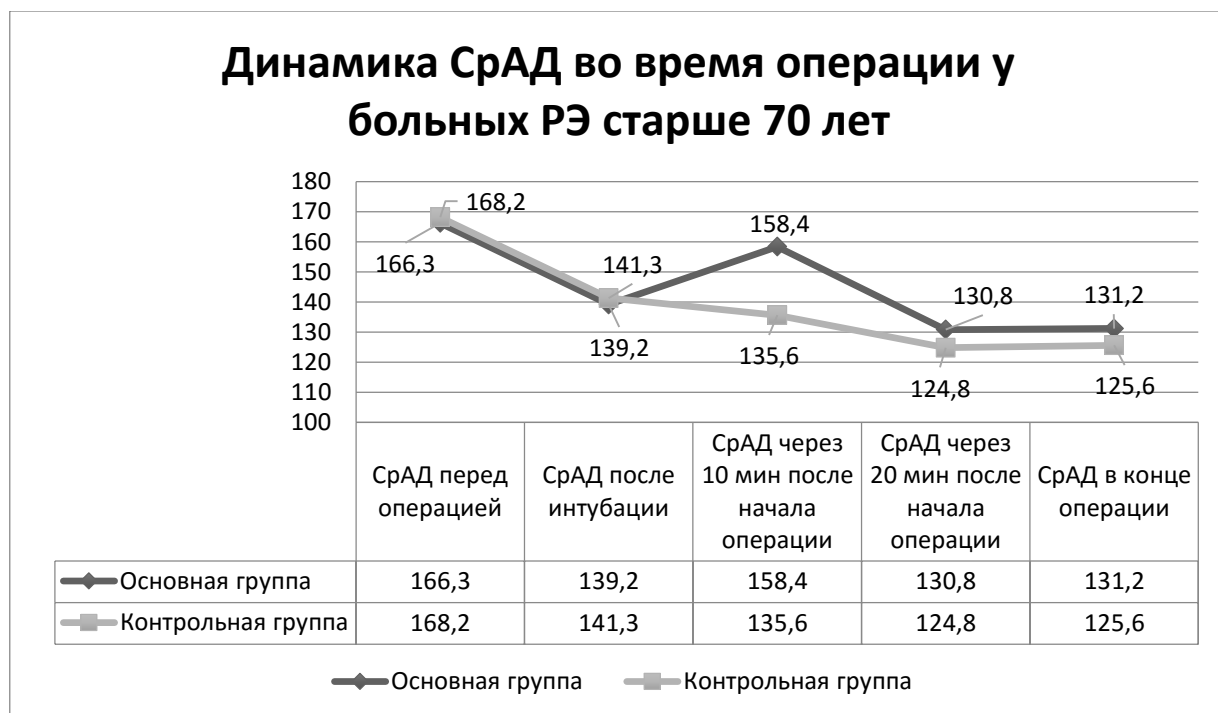


Рисунок 6. Динамика среднего АД во время операции у больных РЭ старше 70 лет

### 3.3 Особенности течения послеоперационного периода больных РЭ старше 70 лет

При анализе послеоперационного периода отмечается более благоприятное течение у больных, перенесших миниинвазивное лечение. Очень важным фактором у данных групп больных является длительность болевого синдрома, так как пожилые люди зачастую и без операции ограничены в свободных движениях, либо передвигаются за счет каких-либо вспомогательных средств, а наличие болевого синдрома может препятствовать ранней активизации данной категории пациентов и привести к повышению вероятности возникновения послеоперационных осложнений. В лапароскопической группе болевой синдром

был гораздо короче по времени и интенсивности, чем в контрольной группе ( $2,46 \pm 0,87$  против  $4,09 \pm 1,08$  дней, соответственно,  $p < 0,05$ ) (Рис. 7).

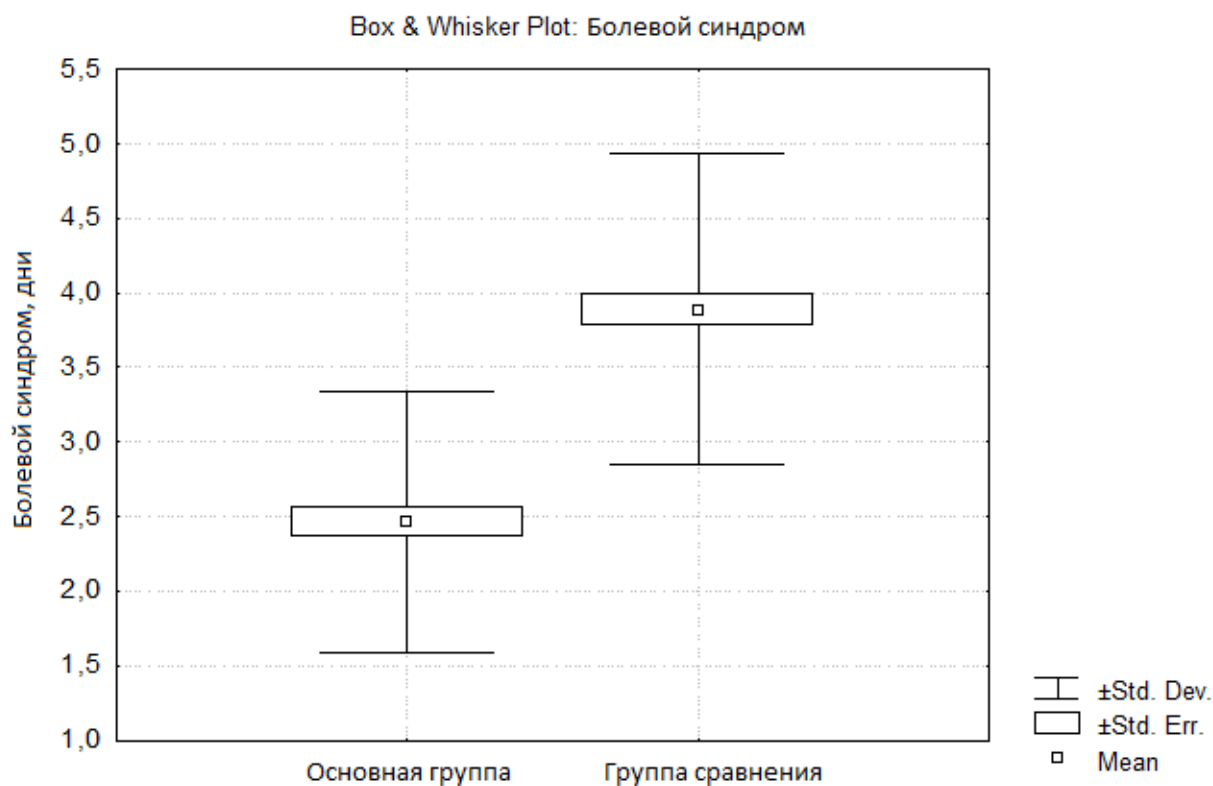


Рисунок 7. Длительность болевого синдрома после хирургического лечения у больных РЭ старше 70 лет

При этом, больные основной группы в первые дни послеоперационного периода меньше нуждались в анальгетической терапии, в том числе и сильнодействующими средствами – в лапароскопической группе потребность в обезболивании составила  $3,3 \pm 1,2$  дней, в то время как в группе сравнения данный показатель составил  $4,9 \pm 1,36$  дней. Необходимость проведения антибактериальной терапии возникла у 54 больных (67%) в группе открытых операций и 7 (8%) больным в группе лапароскопических операций,  $p < 0,05$  (Таблица 23).

Таблица 23. Послеоперационные показатели больных РЭ старше 70 лет

Послеоперационные показатели	Основная группа, n=80	Группа сравнения, n=80	p
Болевой синдром, дни	2,46±0,87	4,09±1,08	<0,05
Потребность в наркотических/сильнодействующих препаратах, дни	0,7±0,24	1,7±0,93	>0,05
Потребность в обезболивающей терапии, дни	3,3±1,2	4,9±1,36	<0,05
Потребность в послеоперационной антибиотикотерапии	8,75% (7)	67,5% (54)	<0,05

При анализе послеоперационных осложнений выявлено, что у больных после лапароскопических операций быстрее восстанавливалась нормальная работа кишечника -  $0,96 \pm 1,51$  дней в основной группе против  $2,29 \pm 1,12$  в контрольной,  $p < 0,05$  (Рисунок 8).

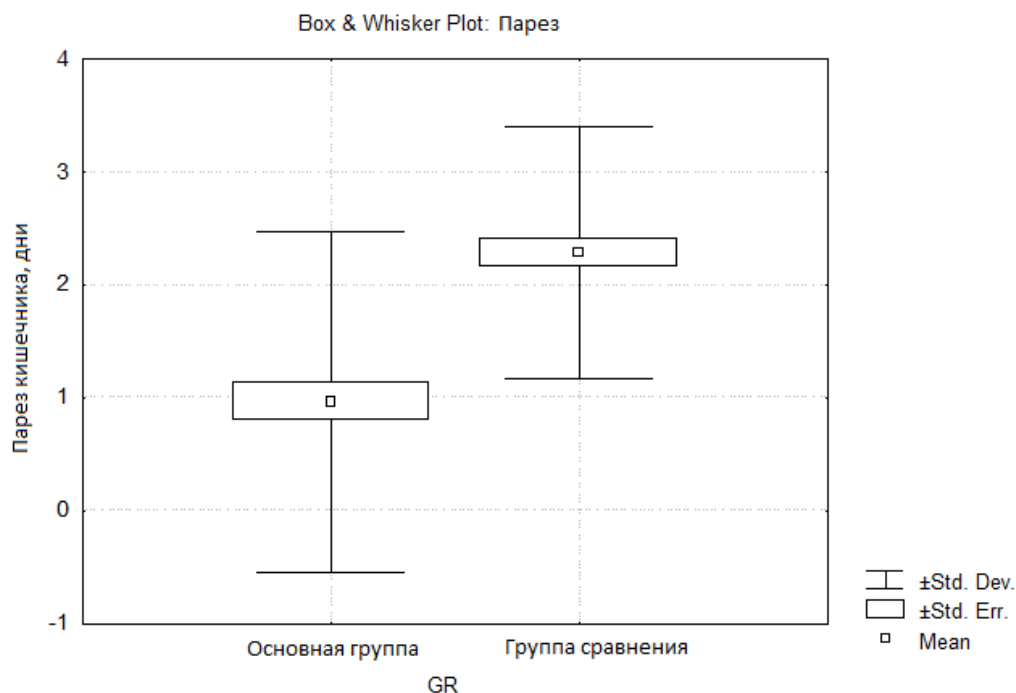


Рисунок 8. Восстановление работы кишечника после хирургического лечения у больных РЭ старше 70 лет

Длительность послеоперационной гипертермии так же оказалась меньше в группе миниинвазивных операций и составила, в среднем,  $0,69 \pm 0,98$  дней, по сравнению с группой открытой хирургии -  $1,64 \pm 1,69$  дней, но статистически достоверных различий получено не было. При анализе раневых осложнений – в основной группе гораздо реже встречалось воспаление подкожно-жировой клетчатки послеоперационной раны (3,7% в основной группе и 27,5% в группе сравнения,  $p < 0,05$ ), после лапаропических операций не зарегистрировано ни одного случая нагноения послеоперационной раны, а в группе лапаротомных операций данное осложнение диагностировано у 3 (3,7%) больных. В группе открытых операций чаще зарегистрировано образование лимфокист – в 31 случае (38%), в то время, как в основной группе – в 19 случаях (23%),  $p < 0,05$ . Лимфорея в большинстве случаев отмечалась в группе лапароскопических операций – в 14 случаях (17,5%), а в группе лапаротомной хирургии – всего в 3-х случаях (3,7%),  $p < 0,05$ . При этом в лапароскопической группе не выявлено ни одного более тяжелого осложнения, которые были диагностированы в группе сравнения – в 2 случаях была выявлена послеоперационная пневмония, в 5 случаях (6,2%) – тромбоэмболия легочной артерии, в 1 случае – ранняя послеоперационная спаечная кишечная непроходимость, в 1 случае – послеоперационное кровотечение, и в 1 случае – сепсис (Таблица 24). Некоторые осложнения потребовали повторных хирургических вмешательств, распределение которых будет показано далее.



Таблица 24. Послеоперационные осложнения у больных РЭ старше 70 лет

Послеоперационные осложнения	Основная группа, n=80	Группа сравнения, n=80	p
Восстановление работы кишечника, сутки	0,96 ± 1,51	2,29 ± 1,12	<0,05
Послеоперационная гипертермия, сутки	0,69 ± 0,98	1,64 ± 1,69	>0,05
Осложнения со стороны п/операционной раны:			
• Воспаление	3(3,7%)	22 (27,5%)	<0,05
• Нагноение	-	3 (3,7%)	-
Лимфокисты	19 (23,7%)	31 (38,7%)	<0,05
Лимфорей	14 (17,5%)	3 (3,7%)	<0,05
Пневмония	-	2 (2,5%)	-
ТЭЛА	-	5 (6,2%)	0,07
Острая кишечная непроходимость	-	1 (1,2%)	-
Послеоперационное кровотечение	-	1 (1,2%)	-
Сепсис	-	1 (1,2%)	-
Всего осложнений	36 (45%)	69 (86%)	<0,05

При более детальном рассмотрении лимфогенных осложнений, как указано в таблице 25 видно, что основную часть лимфокист в обеих группах составляют лимфокисты небольших размеров (79% в основной группе и 74% в контрольной,  $p>0,05$ ). Более крупные лимфокисты – от 3 до 8 см диагностированы в 4 случаях (21%) в основной группе и в 8 случаях (26%) в контрольной. Несмотря на частое возникновение данного осложнения, воспаленные лимфокисты, которые требуют более активного консервативного или хирургического лечения, возникали редко (в 1 случае в основной группе и в 5 случаях в группе сравнения). Более частое возникновение воспаления в лимфокисте в группе открытых операций вероятно связано с особенностями дренирования лапаротомных операций – до 2013 года (50 больных контрольной группы) дренирование параметриев после

лимфаденэктомии выполнялось активными дренажами, выведенными через влагалище, в 4-х из 5 случаев воспаления лимфокист возникало при данном виде дренирования. Позднее брюшную полость дренировали через переднюю брюшную стенку. При анализе структуры другого послеоперационного осложнения – лимфореи, выявлено, что в группе лапаротомных операций отсутствовало такое осложнение как лимфорея из культи влагалища, которая у больных лапароскопической группы диагностирована в 11 случаях (79% от всех случаев лимфореи в данной группе), но данное осложнение не требовало активной тактики, и во всех случаях купировалось самостоятельно через 3-14 суток после возникновения.

Таблица 25. Лимфогенные осложнения у больных РЭ старше 70 лет

Лимфогенные осложнения	Основная группа, n(%)	Группа сравнения, n(%)	p
Лимфокисты	19	31	<0,05
• До 3 см	15 (79%)	23 (74%)	>0,05
• Более 3 см	4 (21%)	8 (26%)	>0,05
• Нагноение лимфокисты	1 (52%)	5 (16,1%)	>0,05
Лимфорея	14	3	<0,05
• Из п/операционной раны	3 (21%)	3 (100%)	>0,05
• Из культи влагалища	11 (79%)	-	<0,05

Повторное хирургическое лечение в связи с послеоперационными осложнениями выполнено в 5 случаях (6,2%) в контрольной группе, в то время как в основной группе потребности в выполнении повторных операций не возникло. При более подробном анализе выявлено, что релапаротомия в 3 случаях выполнялась по поводу нагноения лимфокисты, в 1 случае по поводу ранней спаечной кишечной непроходимости и в 1 случае по поводу кровотечения в раннем послеоперационном периоде. Летальный исход зарегистрирован в 1 случае, когда в результате послеоперационного кровотечения и постгеморрагической анемии у больной возникла тромбоэмболия легочной

артерии и, в дальнейшем, полиорганная недостаточность, которая привела к смерти больной на 6-е сутки после хирургического лечения (Таблица 26).

Таблица 26. Структура повторных операций и летальных исходов после хирургического лечения у больных РЭ старше 70 лет

Структура повторных операций и летальных исходов	Основная группа	Контрольная группа, n(%)	p
Повторная операция	-	5 (6,2%)	0,07
• Нагноение лимфокисты	-	3	
• Спаечная ОКН	-	1	
• Кровотечение	-	1	
Летальный исход	-	1	>0,05

Подводя итог выше перечисленных осложнений и распределив их по тяжести в соответствии с классификацией послеоперационных осложнений по классификации Clavien-Dindo, нами получены данные, что статистически достоверная разница была в осложнениях II степени (кровотечение и потребность в гемотрансфузии), в осложнениях IIIВ степени имеется тенденция к достоверности ( $p=0,07$ ). При этом в группе лапароскопических операций зарегистрированы осложнения только I степени (Таблица 27).

Таблица 27. Распределение послеоперационных осложнений у больных РЭ старше 70 лет по классификации Clavien-Dindo

Послеоперационные осложнения, по шкале Clavien-Dindo	Основная группа	Контрольная группа	p
I	33	34	>0,05
II	-	8	<0,05
IIIА	-	-	-
IIIВ	-	5	0,07
IVА	-	4	>0,05
IVВ	-	1	>0,05
V	-	1	>0,05

Средний койко-день был статистически достоверно ниже в группе лапароскопических операций и составил  $14,5 \pm 4,2$  дней, в то время как в группе открытых операций он составил в среднем  $21,5 \pm 7,54$  дней,  $p < 0,05$  (Рисунок 9).



Рисунок 9. Распределение больных РЭ старше 70 лет по среднему койко-дню

### 3.4 Адьювантная терапия больным раком тела матки старше 70 лет

Адьювантная терапия, по показаниям, проведена 55 больным основной группы (68,7%) и 50 больным в группе сравнения (62,5%). Внутриполостная брахитерапия проводилась 40 больным в основной группе и 35 больным в контрольной группе. Комбинированный метод лечения (лучевая терапия + проведение 3-6 циклов химиотерапии) проведено 13 больным в основной группе и 12 больным в группе сравнения. Показаниями к проведению химиотерапии явилось наличие метастатически измененных лимфатических узлов и/или неблагоприятный гистологический тип опухолевого процесса (Рисунок 10). При этом вид хирургического доступа не влиял на решение вопроса о назначении адьювантной терапии.



Рисунок 10. Адьювантная химиотерапия больных раком тела матки старше 70 лет

### 3.5. Общая и безрецидивная выживаемость больных РЭ старше 70 лет после хирургического лечения

При оценке общей выживаемости (ОВ) больных в нашем исследовании время наблюдения за больными лапароскопической группы составило, в среднем,

27,6 ± 21,7 месяцев, а в группе лапаротомных операций - 49,6 ± 26,08 месяцев, при этом медиана наблюдения ОБ в обеих группах достигнута не была.

Результаты общей трехлетней выживаемости больных в обеих группах была сопоставимой и составила 87% ( $p > 0,05$ ) (Рис.11).

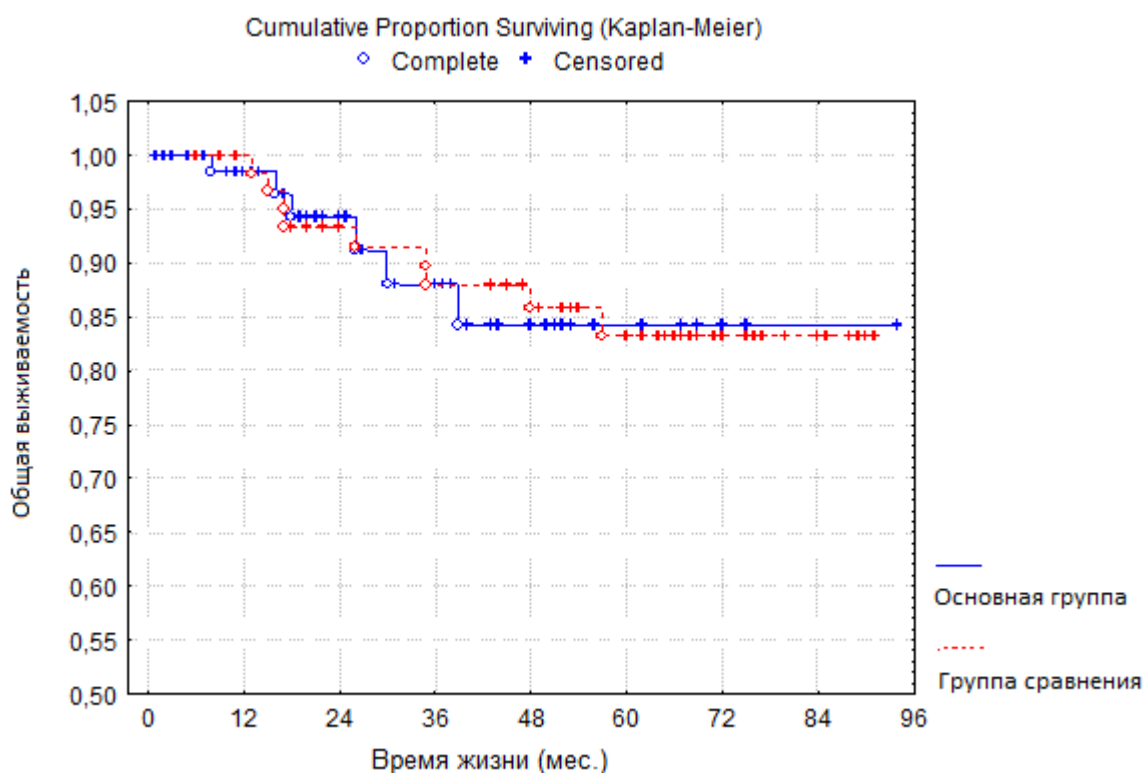


Рисунок 11. Общая выживаемость больных раком эндометрия старше 70 лет в зависимости от хирургического доступа

При оценке безрецидивной выживаемости (БРВ) больных так же не удалось достигнуть медианы, но достоверных различий, на основании полученных данных, в безрецидивном периоде не было. Трехлетняя БРВ больных в лапароскопической группе составила 84%, а в группе лапаротомных операций 82% ( $p > 0,05$ ) (Рисунок 12).

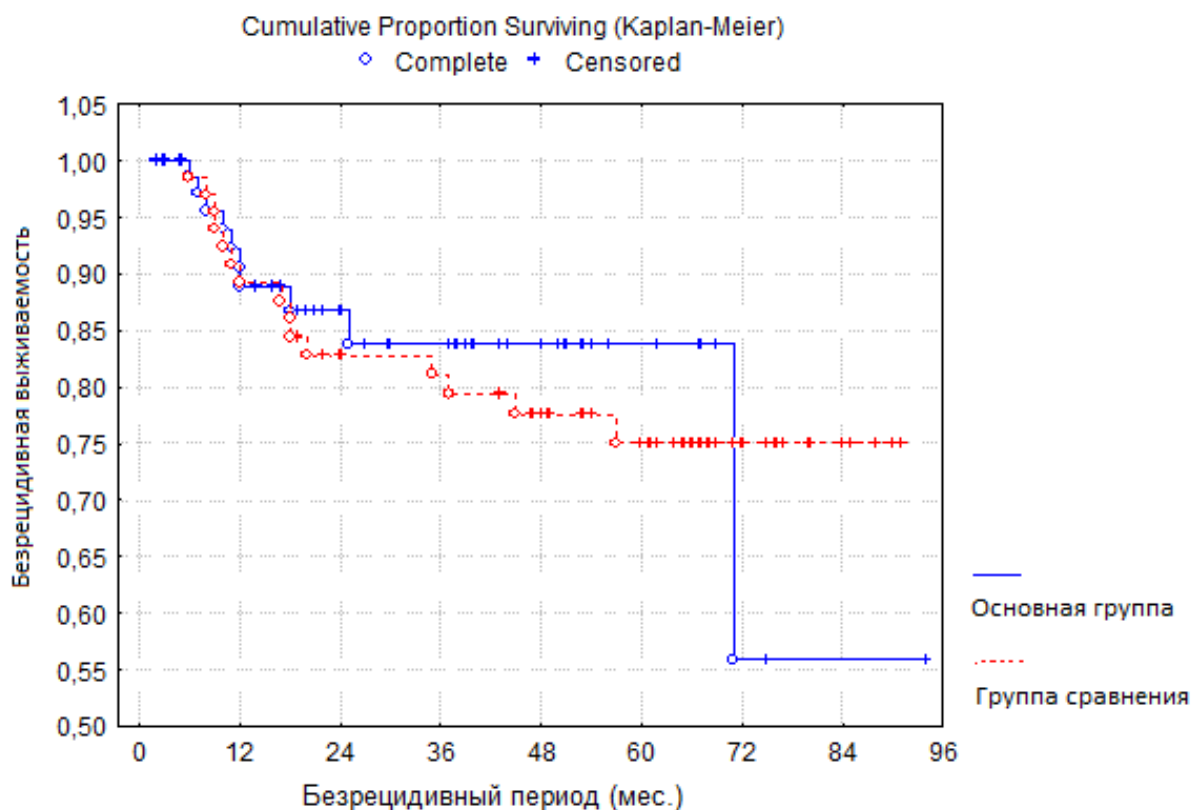


Рисунок 12. Безрецидивная выживаемость больных раком эндометрия старше 70 лет в зависимости от вида хирургического доступа

При анализе структуры рецидивов (Таблица 28) выявлено, что большая часть рецидивов возникала в зоне проведенного оперативного лечения (местный рецидив). В лапароскопической группе выявлено 8 местных рецидивов, со сроком возникновения, в среднем, через 6-18 месяцев после окончания лечения, один рецидив выявлен через 71 месяц после окончания лечения. В группе сравнения так же выявлено 8 местных рецидивов, которые были диагностированы через 6-37 месяцев после завершения лечения ( $p > 0,05$ ). При анализе случаев прогрессирования заболевания в виде генерализации процесса - статистически достоверной разницы получено не было, в лапароскопической группе выявлен 1 случай генерализации процесса, а в группе открытой хирургии зарегистрировано 4 случая ( $p > 0,05$ ).

Таблица 28. Распределение больных раком эндометрия старше 70 лет по рецидивам заболевания

Локализация рецидива	Основная группа	Группа сравнения	p
Местный рецидив	8	8	>0,05
Генерализация процесса	1	4	>0,05
Всего	9	14	>0,05

При анализе ОВ всех больных, в зависимости от ограничения в радикальном лечении, нами выявлена тенденция к достоверным различиям между группой, где лечение было проведено в полном объеме, и группой, в которой, по какой-либо причине, радикальное лечение (в основном – ограничение объема хирургического лечения) было ограничено (Рисунок 13). Трехлетняя ОВ составила 90% в группе радикального лечения, в то время как в группе, ограниченной в радикальном лечении ОВ составила 81% ( $p=0,06$ ).

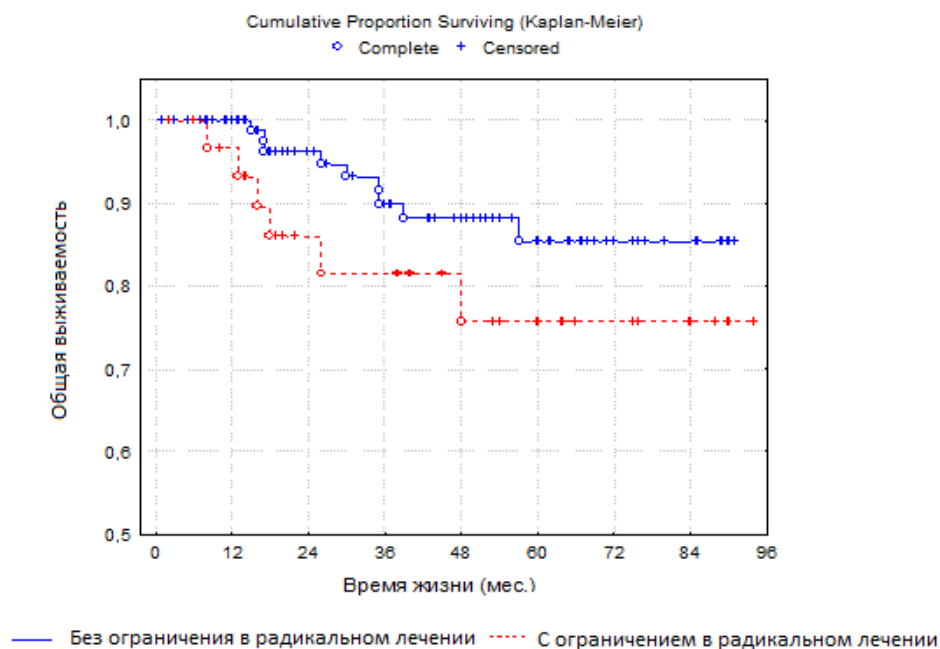


Рисунок 13. Распределение больных раком эндометрия старше 70 лет в зависимости от ограничения в радикальном хирургическом лечении



### 3.6 Качество жизни больных раком тела матки старше 70 лет.

Одним из немаловажных факторов, в случаях, когда разные методы лечения приводят к сопоставимым результатам при оценке выживаемости, является показатели качества жизни больных после проведенной терапии.

У пациентов основной группы при оценке шкалы «физическое состояние» наблюдается динамика к постепенному улучшению физического самочувствия в течении года после операции, которое потом возвращается на прежний уровень ( $20,9 \pm 1,1$  баллов до начала лечения, затем снижается через 6 месяцев после лечения до  $18,4 \pm 0,7$ , и возвращается на прежний уровень  $20,7 \pm 1,2$  через 1 год). Шкала «социально семейные взаимоотношения» увеличивается, и, как следствие, растут зависимые от него шкалы «эмоциональное благополучие» и «благополучие в повседневной жизни». Со слов больных в течении первого года после лечения пожилые люди чувствуют увеличение как эмоциональной, так и физической поддержки со стороны родственников, которые помогают им справиться со стрессом, возникающим при установке диагноза. Как следствие, со временем, растет и качество жизни по шкале FACT-G, которое, на момент установки диагноза, составляет  $70,2 \pm 2,7$  баллов, затем через 3 месяца снижается до  $65,3 \pm 2,1$  баллов, что, в основном, связано со снижением физической активности, а, затем, возрастает до  $78,6 \pm 2,2$  баллов, что даже выше, чем на момент установки диагноза (Таблица 29).

Таблица 29. Качество жизни больных раком эндометрия старше 70 лет после лапароскопической хирургии

Сроки лечения	Физическое состояние	Социально-семейные взаимоотношения	Эмоциональное благополучие	Благополучие в повседневной жизни	FACT-G
До лечения	20,9 ± 1,1	17,3 ± 0,9	13,2 ± 1,2	15,2 ± 0,8	70,2 ± 2,7
Через 3 месяца	17,3 ± 0,8	18,6 ± 1,0	18,5 ± 1,4	13,3 ± 0,6	68,3 ± 2,1
Через 6 месяцев	20,4 ± 0,7	18,4 ± 0,8	17,9 ± 1,1	14,2 ± 0,6	69,8 ± 1,9
Через 9 месяцев	20,2 ± 0,9	18,2 ± 0,65	18,5 ± 1,1	14,8 ± 0,8	72,4 ± 2,3
Через 12 месяцев	20,7 ± 1,2	17,6 ± 0,9	18,0 ± 1,6	15,9 ± 0,7	78,6 ± 2,2

В группе сравнения использованы данные 36 больных старше 60 лет (Таблица 30), перенесших открытую операцию в интервале 2007-2008г (Ульрих Е.А, Михеева 2008).

Таблица 30. Качество жизни больных раком эндометрия старше 60 лет после лапаротомной хирургии

Сроки лечения	Физическое состояние	Социально-семейные взаимоотношения	Эмоциональное благополучие	Благополучие в повседневной жизни	FACT-G
До лечения	21,1±0,86	17,3±0,81	14,9±0,96	14,7±0,81	69,3±2,13
Через 3 месяца	15,5±0,62	12,5±1,20	17,0±0,67	14,0±0,84	62,8±1,44
Через 6 месяцев	16,3±0,72	15,3±0,93	17,7±0,82	16,0±0,55	70,3±2,52
Через 9 месяцев	18,8 ± 0,87	15,1 ± 0,72	18,3 ± 0,65	15,8 ± 0,63	69,9 ± 2,1
Через 12 месяцев	20,4±1,04	14,7±0,64	17,8±0,74	14,5±0,74	75,3±1,82

При оценке КЖ больных РЭ старше 70 лет по шкале FACT-G, сравнивая оба метода лечения, у пациентов, которые перенесли хирургическое лечение лапароскопическим доступом, оценка уровня качества жизни через 3 месяца достоверно выше, чем у больных перенесших операцию открытым доступом (68,3 ± 2,1 баллов против 62,8±1,44 баллов соответственно,  $p < 0,05$ ), через 6 месяцев показатель КЖ выравнивается, и в дальнейшем наблюдается динамика по его планомерному увеличению в обеих группах, оставаясь выше в группе миниинвазивных операций, что связано с появлением отдаленных осложнений хирургического лечения, в основном, образования послеоперационной грыжи (Рисунок 14).

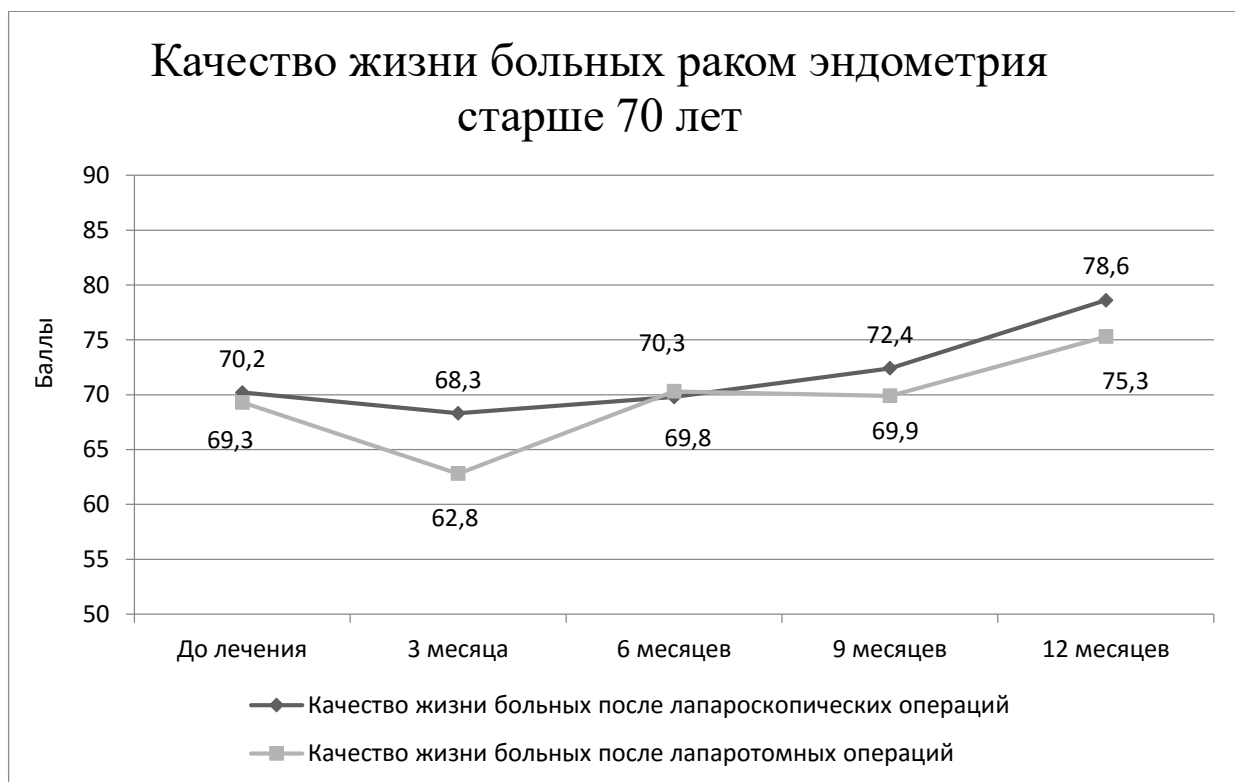


Рисунок 14. Сравнение качества жизни больных раком эндометрия старше 70 лет в зависимости от вида хирургического доступа

## ГЛАВА IV

### Заключение

Рак эндометрия (РЭ) занимает ведущее место в структуре онкогинекологической заболеваемости в экономически развитых странах. В Российской Федерации заболеваемость раком эндометрия с каждым годом увеличивается, и, если в 2005 году в РФ число случаев заболевания РЭ составляло, в среднем, 17 тысяч [16], то в 2015 году диагностировано уже более 24 тыс. новых случаев злокачественных новообразований эндометрия [11].

В последние годы одной из демографических тенденций является увеличение среднего возраста населения. В 2010 году на Земле численность людей пожилого возраста превысила 750 млн человек, а к 2020 году составит более 1 млрд человек. [114]. Учитывая вышеперечисленные факторы, в будущем будет увеличиваться число пациентов старших возрастных групп, что предполагает развитие и изучение существующих методов лечения пациентов данных возрастных групп с целью выбора наиболее оптимальных методов лечения [85].

В литературе, в данный момент нет однозначного мнения какой возраст можно считать «пожилым», разные исследователи описывают его как более чем 60, 65, 70 или 75 лет [88]. Одним из наиболее частых критериев является пороговый возраст, установленный ВОЗ в 65 лет, но биологических оснований, почему данное значение является пороговым – нет.

Поэтому было принято решение провести исследование, которое изучает больных пожилого возраста с точки зрения хирургического лечения, так как, по данным литературы, результаты лечения данных пациентов хуже, чем лиц более молодого возраста. В основном это возникает за счет нескольких факторов:

1. Сам возраст, как показывают некоторые исследования, ухудшает прогноз данного заболевания за счет более агрессивного течения [27,116].

2. Так же прогноз ухудшается за счет менее агрессивной хирургической тактики или отказе в проведении хирургического лечения из-за наличия большого количества сопутствующих заболеваний и выраженного коморбидного фона.
3. Опасений из-за возникновения послеоперационных осложнений, которые, по данным исследований, у пожилых людей после хирургического лечения могут встречаться в 3-7 раз чаще [27,115].

В исследовании приняли участие 160 больных, прооперированных на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, которые по виду хирургического доступа были разделены на 2 группы – в основной группе 80 человек, получивших оперативное лечение по поводу РЭ лапароскопическим доступом, и 80 человек, прооперированных открытым доступом, вошли в группу сравнения. Средний возраст больных в нашем исследовании в обеих группах составлял  $75,2 \pm 3,88$  лет, и колебался от 70 до 88 лет в обеих группах. 70-летний рубеж был выбран нами на основании некоторых факторов:

- после 70 лет, по данным многих исследований, возрастает количество неблагоприятных гистологических форм – «неэдометриоидных» и низкодифференцированных опухолей и ассоциируется с более поздней стадией заболевания, а также с более плохим прогнозом [74].
- После 70 лет у 95% больных отмечается повышенный коморбидный фон, и наличие, как минимум, 2 сопутствующих заболеваний, которые могут влиять на течение друг друга, и, тем самым, увеличивается риск осложнений и возрастает число отказов в хирургическом лечении.

По результатам нашего исследования, опухоли, которые развиваются по 2 патогенетическому варианту выявлены в 16% случаях в обеих группах (26 больных), по данным зарубежных авторов неэдометриоидный тип опухоли у возрастных больных диагностируется в 12-30% случаев [30,71,111], и встречается гораздо чаще, чем у женщин более молодого возраста, где данный тип опухолевого процесса обнаруживается лишь в 3-12% случаев [48,49].

При оценке сопутствующих заболеваний в нашем исследовании - гипертонической болезнью страдали практически все больные (98%). Ишемическая болезнь сердца выявлена у 94% больных. Более трети больных (34%) болели сахарным диабетом. У 87% больных была диагностирована хроническая сердечная недостаточность различной степени и практически у 90% больных выявлялась варикозная болезнь вен нижних конечностей. Учитывая такое большое количество основных сопутствующих заболеваний, у больных ожидаемо высоким оказался индекс коморбидности Чарлсон, который, в среднем, составил  $7,0 \pm 0,5$  баллов, и индекс анестезиологического риска ASA, который в нашем исследовании колебался в интервале  $2,9 \pm 0,45$  баллов, при этом  $ASA \geq 3$  был выставлен более чем 90% больным.

При оценке ИМТ около 30% больных страдали ожирением II-III степени, причем большая часть больных с ожирением приходилась на лапароскопическую группу.

По литературным данным РЭ в более молодом возрасте протекает достаточно благоприятно в основном за счет выявления на ранней стадии заболевания и большого количества благоприятных гистологических форм. Так, во многих исследованиях, около 45% случаев заболевания приходится на IA стадию заболевания, а высокодифференцированный тип опухоли при I стадии заболевания встречается более чем в 50% случаев [42]. По данным Американского исследования больных РЭ пожилого возраста, где приняли участие более 30 тысяч человек старше 65 лет, выявлена явная статистическая достоверность ( $p < 0,0001$ ) зависимости увеличения дифференцировки опухоли и стадии заболевания от увеличения возраста на каждые 5 лет и достигает 26% низкодифференцированных опухолей у больных старше 85 лет ( $n=3446$  человек), по сравнению с 16% аналогичного типа гистологии у женщин 65-69 лет ( $n=10983$ ). В этом же исследовании показано увеличение стадии заболевания от возраста, которое, на примере IA стадии, была выявлена у практически 60% больных в возрасте 65-69 лет, и снижалась до 31% у больных старше 85 лет. [116]

В нашем исследовании у пожилых больных чаще встречаются умеренно- и низкодифференцированные опухоли, на долю которых приходится около 50% и 13% случаев соответственно, и, тем самым, увеличивается число больных с промежуточным и высоким риском метастазирования, которых в нашем исследовании было около 70%.

Всем больных обеих групп была выполнена операция в объеме экстирпации матки с придатками ± тазовая лимфаденэктомия. В лапароскопической группе операции немного чаще дополнялись этапом тазовой лимфаденэктомии, либо биопсии лимфатических узлов (77,5% в основной группе против 73% в контрольной,  $p > 0,05$ ). Так же, при выявлении метастатических изменений в яичниках, либо при наличии серозной карциномы матки – хирургическое лечение дополнялось оментэктомией.

При более детальном разборе группы больных, которым выполнялась тазовая лимфаденэктомия, в группе лапароскопических операций тотальная тазовая лимфаденэктомия выполнялась чаще, чем в группе открытых операций (55 против 49 соответственно,  $p > 0,05$ ), при этом, при лапароскопических операциях реже был выполнен ограниченный объем операции - селективная тазовая лимфаденэктомия/биопсия подозрительных или увеличенных тазовых лимфатических узлов, который производился при наличии ограничений к тотальной лимфодиссекции (основное противопоказание – технические трудности, обусловленные морбидным ожирением больных). В группе лапаротомных операций было 10 таких операций, а в лапароскопической – 1. При этом, в лапароскопической группе, при отсутствии возможности к выполнению лимфаденэктомии, у 3 больных выполнена биопсия сигнальных лимфатических узлов, что более точно стадивирует пациентку, чем «слепая» биопсия увеличенных лимфатических узлов. У 3 больных с опущениями тазовых органов операция была выполнена с использованием комбинированного доступа – тазовая лимфаденэктомия и мобилизация воронкотазовых связок матки производилась



лапароскопическим доступом, а, затем, экстирпация матки с придатками выполнялась влагалищным доступом.

Одним из неблагоприятных факторов, ухудшающих результаты лечения больных, считается ограничение пациентов либо в радикальном лечении, ограничивая объемы операции, либо в полном отказе от хирургического лечения или проведения последующей адъювантной терапии. В многоцентровом американском исследовании показано, что частота хирургического лечения РЭ снижается с возрастом, и составляя 98% в возрасте 60 лет и постепенно снижается до 65% у женщин старше 85 лет ( $p < 0,0001$ ). Аналогичные результаты наблюдаются и в проведении адъювантного лечения [116]. По оценкам отечественных авторов отказ в специализированном лечении аналогично возрастает с возрастом, составляя 6,5% отказов в лечении в возрасте 60-69 лет, а затем растет до 20% в возрасте 70-79 лет и в более старшем возрасте больным отказывают в лечении в 61% случаев [16].

По нашим данным, за время исследования с 2013 года, в хирургическом лечении было отказано 5 больным из 89 (5,6%), при этом более 30% больных, получивших хирургическое лечение в лапароскопической группе (25 человек), получали ранее отказы в специализированном лечении в онкологических учреждениях РФ.

Если оценивать ограничения объема хирургического лечения, то полный отказ от выполнения этапа лимфаденэктомии был одинаковым (по 8 человек в каждой группе), но в группе лапароскопической хирургии операций с выполнением селективной лимфаденэктомии/биопсии единичного тазового лимфатического узла (не сигнального) было гораздо меньше (1,25% против 12,5%,  $p < 0,05$ ). И если суммировать всех больных, которым не проведена радикальная операция, то в группе лапароскопических операций таких больных оказалось в 2 раза меньше (12,5% ограничено в основной группе, против 25% в контрольной,  $p < 0,05$ ), что, в целом, совпадает с данными зарубежных авторов, которые отмечают снижение частоты выполнения этапа лимфаденэктомии более

чем на 20% у женщин более старшего возраста (в 46% случаев у женщин до 65 лет до 24% у женщин старше 85 лет,  $p < 0,0001$ ).

При оценке интраоперационных показателей многими исследованиями доказано, что лапароскопические операция достоверно увеличивают время хирургического лечения, снижая при этом количество интраоперационных осложнений и объем кровопотери [111].

При оценке длительности операции в нашем исследовании, как и было ожидаемо, время хирургического лечения оказалось достоверно выше в группе лапароскопических операций, вне зависимости от типа операции, и составило при объеме хирургического лечения экстирпации матки с придатками -  $105 \pm 39$  минут в основной группе, против  $90 \pm 31$  минут в контрольной группе соответственно ( $p < 0,05$ ). При сравнении длительности операции при выполнении расширенных операций, с выполнением лимфодиссекции, время хирургического лечения составило  $151 \pm 33$  минут против  $121 \pm 39$  минут в основной и контрольной группе соответственно, при  $p < 0,05$ . При этом, при анализе длительности хирургического вмешательства в зависимости от типа операции и ИМТ было выявлено, что ИМТ увеличивает среднее время хирургического лечения, но операции, выполненные открытым доступом, тем не менее, остается достоверно быстрее.

Объем кровопотери в лапароскопической группе, в среднем, составил  $36,7 \pm 12,6$  мл, в то время как в группе лапаротомной хирургии кровопотеря составила  $278 \pm 46,9$  мл, при  $p < 0,05$ . Учитывая кровопотерю, в группе открытой хирургии в 8 случаях понадобилась гемотрансфузия, в то время как в основной группе переливание крови не производилось.

Конверсия в лапаротомию произошла в 1(1,2%) случае, по причине осложненного хирургического анамнеза и, как следствие, обширного спаечного процесса. По данным литературы частоты конверсий колеблется в 2-10% случаев [29,30].

При анализе течения послеоперационного периода отмечается более благоприятное течение у больных, перенесших миниинвазивное лечение. Важным фактором у данных групп больных является длительность болевого синдрома, так как пожилые люди зачастую, и без операции, ограничены в движениях, либо передвигаются за счет каких-либо вспомогательных средств, а наличие болевого синдрома может ограничить раннюю активизацию данной категории пациентов и привести к повышению вероятности возникновения послеоперационных осложнений. В лапароскопической группе болевой синдром был гораздо короче по времени, чем в контрольной группе ( $2,46 \pm 0,87$  против  $4,09 \pm 1,08$  дней, соответственно,  $p < 0,05$ ).

При этом, больные основной группы меньше нуждались в анальгетической терапии, в том числе и сильнодействующими средствами в первые дни послеоперационного периода – в лапароскопической группе потребность в обезболивании составила  $3,3 \pm 1,2$  дней, в то время как в лапаротомной группе данный показатель составил  $4,9 \pm 1,36$  дней. Необходимость проведения антибактериальной терапии возникла у 54 больных (67%) в группе открытых операций и 7 (8%) больным в группе лапароскопических операций,  $p < 0,05$ .

Анализ динамики среднего артериального давления во время операции выявил склонность к повышенному АД до начала хирургического лечения.

При анализе послеоперационных осложнений выявлено, что у больных после лапароскопических операций быстрее восстанавливалась нормальная работа кишечника ( $0,96 \pm 1,51$  дней в основной группе против  $2,29 \pm 1,12$  в контрольной,  $p < 0,05$ ).

Послеоперационная гипертермия так же оказалась меньше в группе миниинвазивных операций и составила, в среднем,  $0,69 \pm 0,98$  дней, а в группе открытых операций  $1,64 \pm 1,69$  дней, но различия оказались статистически недостоверными. При анализе раневых осложнений – в основной группе гораздо реже отмечалось воспаление подкожно-жировой клетчатки послеоперационной раны (3,7% в основной группе и 27,5% в контрольной,  $p < 0,05$ ), при этом после

лапароскопических операций не зарегистрировано ни одного случая нагноения послеоперационной раны. В группе открытых операций чаще диагностировано образование лимфокист – в 31 случае (38%), в то время как в основной группе – в 19 случаях (23%),  $p < 0,05$ . Лимфоррея чаще отмечалась в группе лапароскопических операций – в 14 случаях (17,5%), а в группе лапаротомных операций – зарегистрирована в 3 случаях (6,2%),  $p < 0,05$ . При этом в лапароскопической группе не выявлено ни одного более тяжелого осложнения, которые были выявлены в основной группе – в 2 случаях была диагностирована послеоперационная пневмония, в 5 случаях (6,2%) – тромбоэмболия легочной артерии, в 1 случае – ранняя послеоперационная спаечная кишечная непроходимость, в 1 случае – послеоперационное кровотечение, и в 1 случае – сепсис.

По данным многочисленных исследований [5,78,89,116] средний койко-день был гораздо ниже в группе миниинвазивной хирургии, в нашем исследовании получены аналогичные результаты, средний койко-день был статистически достоверно ниже в группе лапароскопических операций и составил  $14,5 \pm 4,2$  дней, в то время как в группе открытых операций он составил  $21,5 \pm 7,54$  дней,  $p < 0,05$ .

Адьювантная терапия, по показаниям, проведена 55 больным основной группы (68,7%) и 50 больным группы сравнения (62,5%). Внутриполостная брахитерапия проводилась 40 больным в основной группе и 35 больным в контрольной группе. Комбинированный метод лечения (лучевая терапия + проведение 3-6 циклов химиотерапии) проведено 13 больным в основной группе и 12 больным в контрольной группе. Показаниями к проведению химиотерапии явилось наличие метастатически измененных лимфатических узлов и/или неблагоприятный гистологический тип опухолевого процесса.

По результатам рандомизированных исследований показано, что лапароскопическая хирургия не уступает в радикальности открытому доступу [111]. В нашем исследовании мы получили аналогичные данные, по которым

общая и безрецидивная выживаемость больных в обеих группах оказалась сопоставима - трехлетняя ОВ составила 87% в обеих группах, трехлетняя БРВ больных в лапароскопической группе составила 84%, а в группе лапаротомных операций 82% ( $p>0,05$ ).

Одним из неблагоприятных факторов, ухудшающих результаты лечения больных, считается ограничение пациентов либо в радикальном лечении, ограничивая объемы операции, либо в полном отказе от хирургического лечения, либо от проведения последующей адъювантной терапии. В многоцентровом американском исследовании показано, что частота хирургического лечения РЭ снижается с возрастом, и составляя 98% в возрасте 60 лет и постепенно снижается до 65% у женщин старше 85 лет ( $p<0,0001$ ). Аналогичные результаты наблюдаются и в проведении адъювантного лечения [116].

При оценке общей выживаемости всех больных, в зависимости от ограничения в радикальном лечении, нами выявлена тенденция к достоверности ( $p=0,06$ ) между группами где лечение было проведено в полном объеме, и группой, где по какой-либо причине радикальное лечение (в основном – ограничение объема хирургического лечения) было ограничено.

При оценке КЖ больных РЭ старше 70 лет, перенесших хирургическое или комбинированное лечение, по шкале FACT-G, у пациентов после лапароскопического доступа оценка уровня жизни через 3 месяца достоверно выше, чем у больных перенесших операцию открытым доступом ( $68,3 \pm 2,1$  баллов против  $62,8 \pm 1,44$  баллов соответственно,  $p<0,05$ ), через 6 месяцев показатель КЖ выравнивается, и, в дальнейшем, наблюдается динамика по его планомерному увеличению в обеих группах.

Таким образом, исходя из вышеперечисленного, в проведенном исследовании получены результаты, сопоставимые с данными мировой литературы последних лет. Лапароскопический доступ в лечении больных раком эндометрия старше 70 лет следует рассматривать как приоритетный при планировании хирургического лечения у данной категории пациентов. Данный

метод позволяет улучшить непосредственные результаты традиционной хирургии и повысить качество жизни пациентов, не оказывая влияние на отдаленные результаты лечения.

Перспективна дальнейшая работа с данной категорией больных, более детальное изучение особенностей патоморфологических характеристик опухолевого процесса (в т.ч. иммуногистохимических), оценка результатов 5-летней выживаемости, и, при наборе оптимального количества пациентов – возможно изучение и сравнение более возрастных групп больных.

## Выводы

1. Лапароскопический доступ в лечении больных раком эндометрия старше 70 лет является безопасным видом хирургического лечения с минимальной частотой конверсий (1,2%). Несмотря на отягощенный коморбидный статус ( $ASA \geq 3$ , индекс коморбидности Чарлсона  $> 7$  баллов), лапароскопический доступ является приемлимым для данной категории больных (31,2% пациенток лапароскопической группы прооперированы после получение отказа в хирургическом лечении в других лечебных учреждениях).
2. Лапароскопический доступ у больных раком эндометрия старше 70 лет позволяет выполнять радикальные операции, реже ограничивая пациентов в объеме хирургического лечения: 12,5% ( $n=10$ ) ограничений в радикальном лечении в лапароскопической группе, против 25% ( $n=20$ ) в группе лапаротомной хирургии ( $p<0,05$ ).
3. Лапароскопический доступ у больных раком эндометрия старше 70 лет обеспечивает снижение частоты интра- и послеоперационных осложнений: уменьшение объема кровопотери ( $36,7 \pm 12,6$  мл в группе лапароскопических операций против -  $278 \pm 46,9$  в группе лапаротомной хирургии,  $p<0,05$ ), снижение числа послеоперационных осложнений (у 45% в группе лапароскопических операций против 86% в группе лапаротомной хирургии, отсутствие осложнений II степени и выше по классификации Clavien-Dindo в лапароскопической группе), уменьшение длительности послеоперационного болевого синдрома ( $2,46 \pm 0,87$  в лапароскопической группе против  $4,09 \pm 1,08$  дней в группе лапаротомной хирургии,  $p<0,05$ ), но при этом увеличение длительности операции (при лапароскопическом доступе - экстирпация матки с придатками -  $105 \pm 39$  мин, с выполнением тазовой лимфаденэктомии  $151 \pm 33$  мин, в лапаротомной группе  $90 \pm 31$  мин и  $121 \pm 39$  мин, соответственно,  $p<0,05$ ).
4. Использование лапароскопического доступа у больных раком эндометрия старше 70 лет не ухудшает отдаленные результаты лечения, демонстрируя сопоставимые

с лапаротомной группой результаты общей и безрецидивной трехлетней выживаемости (общая выживаемость – 87% в обеих группах,  $p>0,05$ , безрецидивная выживаемость – 84% и 82% в лапароскопической и лапаротомных группах соответственно,  $p>0,05$ ).

5. Лапароскопический доступ позволяет улучшить качество жизни больных РЭ старше 70 лет ( $68,3 \pm 2,1$  балла в лапароскопической группе через 3 месяца после лечения, против  $62,8 \pm 1,44$  баллов в группе лапаротомного доступа через 3 месяца,  $p<0,05$ ; 78,6 баллов в лапароскопической группе против 75 баллов в группе лапаротомного доступа через год,  $p<0,05$ ).



## **Практические рекомендации**

Лапароскопический доступ в первичном хирургическом лечении больных раком эндометрия старше 70 лет следует рассматривать как приоритетный у данных пациентов.

Возраст не является противопоказанием к выполнению хирургического лечения, при планировании доступа и объема лечения следует в первую очередь ориентироваться на тяжесть и выраженность сопутствующей патологии.

С целью профилактики интраоперационных осложнений у больных раком эндометрия старше 70 лет с субкомпенсированной сопутствующей патологией рекомендовано выполнять хирургическое лечение при сниженном уровне внутрибрюшного давления (до 10 мм. рт. ст.).

## Список литературы

1. Анисимов, В.Н. Эволюция концепций в геронтологии / В.Н. Анисимов, М.В. Соловьев // СПб.: Эскулап, 1999. - 130 с.
2. Анисимов, В.Н. Онкогеронтология: руководство для врачей. Глава 15. Рак эндометрия / под ред. В.Н. Анисимова, А. М. Беляева // СПб.:АННМО «Вопросы онкологии». – 2017. – 527 с.
3. Берлев, И.В. Лапароскопическая хирургия в лечении рака эндометрия (результаты семилетнего клинического опыта НМИЦ Онкологии им. Н.Н. Петрова) / И.В. Берлев, А.Ф. Урманчеева, Е.А. Некрасова и др. // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2017. – Т. 13, №3. – С. 73-81.
4. Берлев, И.В. Опыт лапароскопических операций у больных раком эндометрия старше 70 лет / И.В. Берлев, Ю.Н. Трифанов, Е.А. Некрасова и др. // Вопросы онкологии. – 2015. – Т.61, №3. – С.424-429.
5. Берлев, И.В. Рак эндометрия / Под ред. И.В. Берлева, Л.В. Берштейна, А.Ф. Урманчеевой // СПб.: Эко-Вектор, 2017. – 263с
6. Боровиков, В.П. Популярное введение в современный анализ данных в системе STATISTICA / В.П. Боровиков // Технология и методология современного анализа данных. - Москва, «Горячая линия-Телеком», 2013. - 288 с.
7. Бохман, Я.В. Рак тела матки / Я.В. Бохман // Кишинёв: Штиинца, 1972. - 218 с.
8. Бохман, Я.В. Руководство по онкогинекологии / Я.В. Бохман // Ленинград: Медицина, 1989. - 463 с.
9. Горбунова, В.А. Проблемы химиотерапии пожилых больных / В.А. Горбунова, Н.С. Бесонова // Материалы симпозиума «Особенности лечения рака пожилых людей». – М., 2009. - С. 1-7.

10. Гринхальх, Т. Основы доказательной медицины / Т. Гринхальх // М. ГОЭТАР-Медиа, 2013. – 336 с.
11. Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность)/Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. // М.: МНИОИ им. П.А. Герцена- филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017.-250 с.
12. Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования женских половых органов в России: ситуация и проблемы / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова и др. // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. – 2014. – Т. 1 (2). – С. 44-47.
13. Мерабишвили, В.М. Злокачественные новообразования в Санкт-Петербурге и других административных территориях Северо-Западного федерального округа России (заболеваемость, смертность, контингенты, выживаемость, больных). Экспресс-информация. Второй выпуск / под ред. А.М. Беляева, Г.М. Манихаса, В.М. Мерабишвили // СПб.: Т8 Издательские технологии, 2016.- 208 с.
14. Мерабишвили, В.М. Выживаемость онкологических больных. Выпуск второй. Часть I. / Под ред. Ю.А. Щербука, В.М. Мерабишвили // СПб.: ООО «Издательско-полиграфическая компания «КОСТА», 2011.- 332 с.
15. Мерабишвили, В.М. Выживаемость онкологических больных. Выпуск второй. Часть II / Под ред. Ю.А. Щербука, В.М. Мерабишвили // СПб.: ООО «Издательско-полиграфическая компания «КОСТА», 2011.- 408 с.
16. Мерабишвили, В.М. Злокачественные новообразования в Санкт-Петербурге (анализ базы данных ракового регистра по международным стандартам: заболеваемость, смертность, выживаемость)/Под ред. А.М. Беляева, В.М. Мерабишвили // СПб.: Ладога, 2015.- 296 с.
17. Трифанов, Ю.Н. Роль лапароскопии в лечении рака эндометрия у женщин старше 70 лет / Ю.Н. Трифанов, И.В. Берлев, Е.А. Ульрих и др.// Опухоли женской репродуктивной системы. – 2018. – Т. 14 (1). – С.78-85.

18. Трухачева, Н.В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica / Н.В. Трухачева // М.: ГОЭТАР-Медиа, 2013. – 384 с.
19. Ульрих, Е.А. Редкие формы рака тела матки / Е.А. Ульрих, Э.Л. Нейштадт // Практическая онкология . – 2004. – Т. 5 (1). – С. 68-76.
20. Юнкеров, В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. Лекции для адъюнктов и аспирантов / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев // СПб.: ВмедА, 2005. - 266 с.
21. Юрьев, В.К. Общественное здоровье и здравоохранение : учебник для студентов, интернов, аспирантов, ординаторов / В.К. Юрьев, Г.И. Куценко. – СПб : Петрополис, 2000. – 910 с.
22. Ahlberg, K. The experience of fatigue, other symptoms and global quality of life during radiotherapy for uterine cancer / K. Ahlberg, T. Ekman, F. Gaston-Johansson et al. // Int. J. Nurs. Stud. – 2005. – Vol. 42. – P. 377–386.
23. Audisio, R.A. Shall we operate? Preoperative assessment in elderly cancer patients (PACE) can help: a SIOG surgical task force prospective study / R.A. Audisio, D. Pope, H.S. Ramesh et al. // Crit Rev Oncol. – 2008. – Vol. 65. – P. 156–163.
24. Bakkum-Gamez, J.N. Current issues in the management of endometrial cancer / J.N. Bakkum-Gamez, J. Gonzalez-Bosquet, N.N. Laack et al. // Mayo Clin Proc. – 2008. – Vol. 83. – P. 97–112.
25. Balducci, L. Geriatric oncology: a field coming of age / L. Balducci, M Aapro // J. Clin. Oncol. - 2007, May 10. - Vol. 25 (14). - P. 1821-1823.
26. Banz, V.M. Improving outcome after major surgery: pathophysiological considerations / V.M. Banz, S.M. Jakob, D. Inderbitzin // Anesth Analg. - 2011. – Vol. 112. – P. 1147–1155.
27. Benedetti Panici, P. Secondary analyses from a randomized clinical trial: age as the key prognostic factor in endometrial carcinoma / P. Benedetti Panici, S. Basile, M.G. Salerno et al. // Obstet Gynecol. – 2014. – Vol. 210. – P. 363-373.

28. Bergstrom, A. Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe / A. Bergstrom, P. Pisani, V. Tenet // *Int J Cancer*. - 2001. – Vol. 91. – P. 421–430.
29. Bijen, C.B.M. Laparoscopic hysterectomy is preferred over laparotomy in early endometrial cancer patients, however not cost effective in the very obese / C.B.M. Bijen, G.H. de Bock, K.M. Vermeulen et al. // *Eur J Cancer Oxf Engl*. - 2011. –Vol. 47(14). – P. 2158–2165.
30. Bogani, G. Laparoscopic staging in women older than 75 years with early-stage endometrial cancer: comparison with open surgical operation / G. Bogani, A. Cromi, S. Ucella et al. // *Menopause*. - 2014 27 Jan. [ePub ahead of print.]
31. Brink, T.L. Screening test for geriatric depression / T.L. Brink, J.A. Yesavage, O. Lum et al. // *Clin. Gerontol*. - 1982. - Vol. 1. - P. 37– 44.
32. Carter, J. Contemporary quality of life issues affecting gynecologic cancer survivors / J.Carter, R. Penson, R. Barakat et al. // *Hematol. Oncol. Clin. North. Am*. - 2012. – Vol. 26 (1). – P. 169–194.
33. Cella, D.F. The Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) Scale: development and validation of the general version / D.F. Cella, D.S. Tulsky, G. Gray et al. // *J. Clin. Oncol*. – 1993. – Vol. 11. – P. 570 – 579.
34. Cella, D. Quality of Life Among Women with Gynecologic Malignancies / D. Cella, B. Calhoun, P. Roland et al. // *Gynecologic Oncology*. - 2000. – Vol. 21. – P. 571 – 585.
35. Cesari, M. Functional status and mortality in older women with gynecological cancer / M. Cesari, F. Cerullo, V. Zamboni et al. // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. – 2013. – Vol. 68 (9). – P. 1129–1133.
36. Cetinkaya, K. Risk factors of lymph node metastases with endometrial carcinoma / K. Cetikaya, F. Atalay, A. Bacinoglu // *Asian Pac. J. Cancer Prev*. – 2014. - Vol. 15 (15). – P. 6353-6356.

37. Childers, J.M. Laparoscopic para-aortic lymphadenectomy in gynecologic malignancies / J.M. Childers, K. Hatch, A. Tran et al. // *Obstet. Gynecol.* – 1993. – Vol. 82 (5). – P. 741-747.
38. Coronado, P.J. Impact of the lymphadenectomy in high-risk histologic types of endometrial cancer: a matched pair study / P.J. Coronado, M. Fasero, L. Baquenado et al. // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2014. – Vol. 24 (4). – P. 703-712.
39. Courtney-Brooks, M. Frailty: an outcome / M. Courtney-Brooks, A.R. Tellawi, J. Scalici et al. // *Gynecol Oncol.* - 2012. - Vol. 126 (1). – P. 20–24.
40. Courtney-Brooks, M. Para-aortic lymph node dissection for women with endometrial adenocarcinoma and intermediate- to high-risk tumors: does it improve survival? / M. Courtney-Brooks, J.M. Scalici, A.R. Tellawi et al. // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2014. – Vol. 24 (1). – P. 91-96.
41. Creasman, W.T. Revised FIGO staging for carcinoma of the endometrium / W.T. Creasman // *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* - 2009. – Vol. 105 (2). – P. 109.
42. Creasman, W.T. Carcinoma of the corpus uteri. FIGO 26<sup>th</sup> annual report on the results of treatment in gynecological cancer / W.T. Creasman, F. Odicino, P. Maisonneuve et al. // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2006. – Vol. 95 (Suppl. 1). – P. 105-143
43. Cruetzberg, C.L. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicenter randomized trial. PORTEC study group Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma / C.L. Cruetzberg, W.L. van Putten, P.C. Koper et al. // *Lancet.* – 2010. – Vol. 355. – P. 1401–1411.
44. De Boer, S.M. Long-term impact of endometrial cancer diagnosis and treatment on health-related quality of life and cancer survivorship: results from the randomized PORTEC-2 trial / S.M. De Boer, R.A. Nout, I.M. Jürgenliemk-Schulz et al. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2015. – Vol. 93. – P. 797–809.

45. De Marzi, P. Surgical treatment of elderly patients with endometrial cancer ( $\geq 65$  years) / P. De Marzi, J. Ottolina, G. Mangili et al. // *J Geriatr Oncol.* – 2013. – Vol. 4. – P. 368–373.
46. Dinkelspiel, H.E. Contemporary clinical management of endometrial cancer / H.E. Dinkelspiel, J.D. Wright, S.N. Lewin, T.J. Herzog // *Obstet. Gynecol. Int.* – 2013. – Vol. 2013. – Article ID583891.
47. Dowdy, S.C. Factors predictive of postoperative morbidity and cost in patients with endometrial cancer / S.C. Dowdy, J.B. Borah, J.N. Bakkum-Gamez et al. // *Obstet. Gynecol.* – 2012. – Vol. 120 (6). – P. 1419-1429.
48. Duong, L.M. Trends in endometrial cancer incidence rates in the United States, 1999 – 2006 / L.M. Duong, R.J. Wilson, U.A. Ajani et al. // *J. Women's Health* – 2011. – Vol. 20 (8). – P. 1157-1163.
49. Evans, T. Differential trends in the rising incidence of endometrial cancer by type: data from a UK population based registry from 1994 to 2006 / T. Evans, O. Sany, P. Pearmain et al. // *Br. J. Cancer.* – 2011. – Vol. 104 (9). – P. 1505-1510.
50. Extermann, M. Comprehensive geriatric assessment for older patients with cancer / M. Extermann, A. Hurria // *J. Clin. Oncol.* - 2007, May 10. - Vol. 25 (14). - P. 1824-1831.
51. Fleming, N.D. Is older age a poor prognostic factor in stage I and II endometrioid endometrial adenocarcinoma? / N.D. Fleming, S.E. Lentz, I. Cass et al. // *Gynecol Oncol.* - 2011. – Vol. 120 (2). – P. 189–192.
52. Folstein, M.F. Mini mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for clinicians / M.F. Folstein, S.E. Folstein, P.R. McHugh // *J. Psychiatr. Res.* - 1975. - Vol. 12. - P. 189–198.
53. Frederic, P.J. The role of comprehensive surgical staging in patients with endometrial cancer / P.J. Frederic, J.M.Jr. Straughn // *Cancer Control.* – 2009. – Vol. 16 (1). – P. 23-29.

54. Frey, M.K. Minimally invasive staging of endometrial cancer is feasible and safe in elderly women / M.K. Frey, S.B. Inhow, M.J.Jr. Worley et al. // *J Minim Invasive Gynecol.* - 2011. – Vol. 18 (2). – P.200–204.
55. Fried, L.P. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a / L.P. Freid, C.M. Tanger, J. Walston et al. // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* - 2001. – Vol. 56 (3). – P. 146–156.
56. Geller, M.A. A phase II trial of carboplatin and docetaxel followed by radiotherapy given in a “Sandwich” method for stage III, IV, and recurrent endometrial cancer / M.A. Geller, J.J. Ivy, R. Ghebre et al. // *Gynecol Oncol.* – 2011. –Vol. 121 (1). – P. 112–117.
57. Ghezzi, F. Use of laparoscopy in older women undergoing gynecologic procedures: is it time to overcome initial concerns? / F. Ghezzi, A. Cromi, G. Siesto et al. // *Menopause.* - 2010. – Vol. 17 (1). – P. 96–103.
58. Giannice, R. Perioperative morbidity and mortality in elderly gynecological oncological patients (>1/470 years) by the American society of anesthesiologists physical status classes / R. Giannice, E. Foti, A. Poerio et al. // *Ann Surg Oncol.* - 2004. –Vol. 11 (2). – P. 219–225.
59. Gonzalez-Rodilla, I. Patient age and biological aggressiveness of endometrial carcinoma / I. Gonzalez-Rodilla, M. Boix, V. Verna et al. // *Anticancer Res.* - 2012. – Vol. 32 (5). – P. 1817–1820.
60. Hughes, S. Surgery in elderly people: preoperative, operative and postoperative care to assist healing / S. Hughes, A. Leary, S. Zweizig et al. // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* - 2013. – Vol. 27. – P. 753–765.
61. Insee e Population e Population par age [Internet]. [http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?ref\\_id¼T11F036](http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?ref_id¼T11F036)
62. International Agency for Research on Cancer. Online analysis. Available from: <http://globocan.iarc.fr/Pages/online.aspx>



63. Janda, M. LACE Trial Committee. Total laparoscopic versus open surgery for stage 1 endometrial cancer: the LACE randomized controlled trial / M. Janda, V. GebSKI, P. Forder et al. // *Lancet Oncol.* – 2010. – Vol. 11. – P. 772–780.
64. Jolly, S. The impact of age on long-term outcome in patients with endometrial cancer treated with postoperative radiation / S. Jolly, C.E. Vargas, T. Kumar et al. // *Gynecol Oncol.* – 2006. – Vol. 103. – P. 87-93.
65. Juhansz-Böss, I. Laparoscopic and laparotomic approaches for endometrial cancer treatment: a comprehensive review / I. Juhansz-Böss, H. Haggag, S. Baum et al. // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2012. – Vol. 286 (1). – P. 167-172.
66. Katsoulakis, E. Contemporary analysis of pelvic and para-aortic metastasis in endometrial cancer using the SEER registry / E. Katsoulakis, M.D. Mattes, J.M. Rineer et al. // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2014. – Vol. 127 (3). – P. 293-296
67. Keats, A.S. The ASA classification of physical status — a recapitulation / A.S. Keats // *Anesthesiology.* – 1978. – Vol. 49. – P. 233–236.
68. Kong, T.W. Comparison of laparoscopic versus conventional open surgical staging procedure for endometrial cancer / T.W. Kong, K.M. Lee, J.Y. Cheong et al. // *J. Gynecol. Oncol.* – 2010. – Vol. 21 (2). – P. 106-111.
69. Kornblith, A.B. Quality of life of patients with endometrial cancer undergoing laparoscopic international federation of gynecology and obstetrics staging compared with laparotomy: a Gynecologic Oncology Group study / A.B. Kornblith, H.Q. Huang, J.L. Walker et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 27. – P. 5337–5342.
70. Kumar, S. Risk factors that mitigate the role of paraaortic lymphadenectomy in uterine endometrioid cancer / S. Kumar, A. Mariani, J.N. Bakkum-Gamez et al. // *Gynecol. Oncol.* – 2013. – Vol. 130 (3). – P. 441-445
71. Lachance, J.A. The effect of age on clinical/pathologic features, surgical morbidity, and outcome in patients with endometrial cancer / J.A. Lachance,

- E.N. Everett, B. Greer et al. // *Gynecol Oncol.* - 2006. – Vol. 101 (3). – P. 470–475.
72. Lagoo-Deenadayalalan, S.A. Common perioperative complications in older patients / S.A. Lagoo-Deenadayalalan, M.A. Newell, W.E. Pofahl et al. // *Principles and practice of geriatric surgery.* – 2011. – Vol. 2. – P. 361–376.
73. Lavoue, V. Impact of robotics on the outcome of elderly patients with endometrial cancer / V. Lavoue, X. Zeng, S. Lau et al. // *Gynecol Oncol.* – 2014. – Vol. 133 (3). – P. 556–562.
74. Lax, SF. Dualistic model of molecular pathogenesis in endometrial carcinoma / S.F. Lax // *Zentralblatt Für Gynækol.* - 2002. – Vol. 124 (1). – P. 10–16.
75. Le, T. Longitudinal assessments of quality of life in endometrial cancer patients: effect of surgical approach and adjuvant radiotherapy / T. Le, C. Menard, R. Samant et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2009. – Vol. 75. – P. 795–802.
76. Li, C. Quality of life in endometrial cancer survivors / C. Li, G. Samsioe, C. Josif et al. // *Maturitas.* – 1999 – Vol. 31 – P. 227–236.
77. Lowe, M.P. Robotic surgical management of endometrial cancer in octogenarians and nonagenarians: analysis of perioperative outcomes and review of the literature / M.P. Lowe, S. Kumar, P.R. Johnson et al. // *J Robot Surg.* - 2010. – Vol. 4 (2). – P. 109–115.
78. Lu, Q. Comparison of laparoscopy and laparotomy for management of endometrial carcinoma: a prospective randomized study with 11 year experience / Q. Lu, H. Liu, C. Liu et al. // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* – 2013. – Vol. 139 (11). – P. 1853-1859.
79. Luger, T.J. Mode of anesthesia, mortality and outcome in geriatric patients / T.J. Luger, C. Kammerlander, M.F. Luger et al. // *Z Gerontol Geriatr.* – 2014. – Vol. 47. – P. 110–124.

80. Makary, M.A. Frailty as a predictor of surgical outcomes in older patients / M.A. Makary, D.L. Segev, P.J. Pronovost et al. // J Am Coll Surg. - 2010. – Vol. 210 (6). – P. 901–908.
81. Mariani, A. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging / A. Mariani, S.C. Dowdy, W.A. Cliby et al. // Gynecol. Oncol. – 2008. – Vol. 109 (1). – P. 11-18
82. May, K. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer / K. May, A. Bryant, H.O. Dickinson et al. // Cochrane Database Syst. Rev. – 2010. –CD007585
83. Mendoza, T.R. The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients / T.R. Mendoza, X.S. Wang, C.S. Cleeland et al. // Cancer. – 1999. – Vol. 85. – P. 1186–1196.
84. Milam, M.R. Gynecology Oncology Group. Nodal metastasis risk in endometrioid endometrial cancer / M.R. Milam, J. Java, J.L. Walker et al. // Obstet. Gynecol. – 2012. – Vol. 119 (2 Pt. 1). – P. 286-292.
85. NIA-WHO report booklet october 2011 [Internet]. [http://www.nia.nih.gov/sites/default/files/nia-who\\_report\\_booklet\\_oct-2011\\_a4\\_1-12-12\\_5.pdf](http://www.nia.nih.gov/sites/default/files/nia-who_report_booklet_oct-2011_a4_1-12-12_5.pdf).
86. Nout, R.A. Quality of life after pelvic radiotherapy or vaginal brachytherapy for endometrial cancer: first results of the randomized PORTEC-2 trial / R.A. Nout, H. Putter, I.M. Jürgenliemk-Schulz et al. // J. Clin. Oncol. – 2009. – Vol. 27. – P. 3547–3556.
87. Nout, R.A. 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 / R.A. Nout, V.T. Smit, H. Putter et al. // Lancet. – 2010. – Vol. 375. – P. 816–823.
88. Oresanya, L.B. Preoperative assessment of the older patient: a narrative review / L.B. Oresanya, W.L. Lyons, E. Finlayson et al. // JAMA. – 2014. – Vol. 311. – P. 2110–2120.

89. Palomba, S. Laparoscopic treatment for endometrial cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs) / S. Palomba, A. Falbo, R. Mocciaro et al. // *Gynecol. Oncol.* – 2009. – V. 112 (2). – P. 415-421.
90. Park, J.Y. Poor prognosis of uterine serous carcinoma compared with grade 3 endometrioid carcinoma in early stage patients / J.Y. Park, J.H. Nam, Y.T. Kim et al. // *Virchows Arch Int J Pathol.* - . – Vol. 462 (3). – P. 289–296.
91. Perri, T. Treating gynecologic malignancies in elderly patients / T. Perri, T. Katz, J. Korach et al. // *Am J Clin Oncol.* - 2015. – Vol. 38. – P. 278–282.
92. Perrone, A.M. Laparoscopic versus laparotomic approach to endometrial cancer / A.M. Perrone, B. Di Marcoberardino, M. Rossi et al. // *Eur J Gynaecol Oncol.* - 2012. – Vol. 33 (4). – P. 376–381.
93. Querleu, D. Laparoscopic pelvic lymphadenectomy in the staging of early carcinoma of the cervix / D. Querleu, E. Leblanc, B. Castelain // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1991. – Vol. 164 (2). – P. 579-581.
94. Reich, H. Laparoscopic hysterectomy / H. Reich, J. de Caprio, F. McGlynn // *J. Gynecol. Oncol.* – 1989. – Vol. 5 (2). – P. 213-216.
95. Revenig, L. The use of frailty as a surgical risk assessment tool in elderly patients / L. Revenig, K. Ogan, T. Guzzo et al. // *Curr Geriatr Rep.* – 2014. – Vol. 3. – P. 1–7.
96. Robertson, G. Screening for endometrial cancer / G. Robertson // *Med J Aust.* – 2003. – Vol. 178. – P. 657–659.
97. Scribner D.R.Jr. Surgical management of early-stage endometrial cancer in the elderly: is laparoscopy feasible? / D.R.Jr. Scribner, J.L. Walker, G.A. Johnson et al. // *Gynecol Oncol.* – 2001. – Vol. 83 (3). – P. 563–568.
98. Setiawan, V.W. Type I and II endometrial cancers: have they different risk factors? / V.W. Setiawan, H.P. Yang, M.C. Pike et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2013. – Vol. 31. – P. 2607–2618.

99. Shilpa, H.A. Comprehensive Evaluation of the Older Woman Symposium on Geriatrics / H.A. Shilpa, M.D. Amin, L. Carol et al. // *Mayo Clin. Proc.* - 2003. - Vol. 78. - P. 1157-1185.
100. Siesto, G. Surgical and survival outcomes in older women with endometrial cancer treated by laparoscopy / G. Siesto, S. Ucella, F. Ghezzi et al. // *Menopause.* - 2010. – Vol. 17(3). – P. 539–544.
101. Siiteri, P.K. Adipose tissue as a source of hormones / P.K. Siiteri // *Am J Clin Nutr.* – 1987. – Vol. 45. – P. 277–282.
102. Sorbe, B.G. External pelvic and vaginal irradiation versus vaginal irradiation alone as postoperative therapy in medium-risk endometrial carcinoma: a prospective, randomized study quality of life analysis / B.G. Sorbe, G. Horvath, H. Andersson et al. // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2012. – Vol. 22. – P. 1281–1288.
103. Suh, D.H. Pre-and intra-operative variables associated with surgical complications in elderly patients with gynecologic cancer: the clinical value of comprehensive geriatric assessment / D.H. Suh, J. Kim, H.S. Kim et al. // *J Geriatr Oncol.* - 2014. - Vol 5 (3). – P. 315–322.
104. Susini, T. Vaginal hysterectomy and abdominal hysterectomy for treatment of endometrial cancer in the elderly / T. Susini, G. Massi, G. Amunni et al. // *Gynecol Oncol.* - 2005. – Vol. 96(2). – P. 362–367.
105. Sutton, C. Past, present, and future of hysterectomy: a historical perspective / C. Sutton // *J. Minim. Invasive. Gynecol.* – 2010. – Vol. 17 (4). – P.421-435.
106. Tong, S.Y. Efficacy of para-aortic lymphadenectomy in early-stage endometrioid uterine corpus cancer / S.Y. Tong, J.M. Lee, J.K. Lee et al. // *Ann. Surg. Oncol.* – 2011. – Vol. 18 (5). – P. 1425-1430.
107. Uccella, S. Dietary and supplemental intake of onecarbon nutrients and the risk of type I and type II endometrial cancer: a prospective cohort study / S. Ucella, A. Mariani, A.H. Wang et al. // *Ann. Oncol.* – 2011. – Vol. 22. – P. 2129–2136.

108. Vaknin, Z. A comparison of perioperative morbidity, perioperative mortality, and disease-specific survival in elderly women ( $\geq 70$  years) versus younger women ( $< 70$  years) with endometrioid endometrial cancer / Z. Vaknin, I. Ben-Ami, D. Schneider et al. // *Int J Gynecol Cancer*. – 2009. – Vol. 19 (5). – P. 879–883.
109. Vaknin, Z. Outcome and quality of life in a prospective cohort of the first 100 robotic surgeries for endometrial cancer, with focus on elderly patients / Z. Vaknin, T. Perri, S. Lau et al. // *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* - 2010. – Vol. 20(8). – P. 1367–1373.
110. Vale, C.L. Chemotherapy for advanced, recurrent or metastatic endometrial carcinoma / C.L. Vale, J. Tierney, S.J. Bull et al. // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2012. – Vol. 8. - CD003915.
111. Walker, J.L. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging off uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2 / J.L. Walker, M.R. Piedmonte, N.M. Spiratos et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 27 (32). – P. 5331-5336
112. Walker, J.L. Recurrence and survival after random assignment to laparoscopy versus laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group LAP2 Study / J.L. Walker, M.R. Piedmonte, N.M. Spiratos et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2012. – Vol. 30 (7). – P. 695-700.
113. World Health Organization. World Cancer Report 2014. Available from: <http://publications.iarc.fr/Non-Series-Publications/World-Cancer-Reports/World-Cancer-Report-2014>.
114. World Population Ageing 2017. United Nations, Department of Economic Affairs, Population Division // New York:United Nations. - 2017. - 46p. Available at: [http://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WPA2017\\_Highlights.pdf](http://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WPA2017_Highlights.pdf)

115. Wright, J.D. Contemporary management of endometrial cancer / J.D. Wright, N.I. Barrena Medel, J. Sehouli et al. // *Lancet*. – 2012. – Vol. 379. – P. 1352–1360.
116. Wright, J.D., Lewin S.N., Barrena Medel N.I., et al. Endometrial cancer in the oldest old: tumor characteristics, patterns of care, and outcome / J.D. Wright, S.N. Lewin, N.I. Barrena Medel et al. // *Gynecol. Oncol.* – 2011. – Vol. 122. – P. 69–74.
117. Zeng, X.Z. Outcome of robotic surgery for endometrial cancer as a function of patient age / X.Z. Zeng, V. Lavoue, S. Lau et al. // *Int J Gynecol Cancer*. – 2015. – Vol. 25 (4). – P. 637-644.
118. Zullo, F. Safety of laparoscopy vs laparotomy in the surgical staging of endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / F. Zullo, A. Falbo, S. Palomba // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2012. – Vol. 207 (2). – P. 94-100.