

КАКИЕ БОЛЬНЫЕ РАКОМ ТЕЛА МАТКИ ДОЛЖНЫ ПОЛУЧАТЬ СИСТЕМНУЮ АДЪЮВАНТНУЮ ХИМИОТЕРАПИЮ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ?

А.Г. Кедрова, В.В. Кузнецов, В.М. Нечушкина, А.Н. Грицай,
О.Н. Стрельцова, Ж.А. Завольская

ГУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН», г. Москва

В настоящее время отмечается значительный прогресс в лечении ранних стадий рака тела матки (РТМ), однако даже самые современные высокоэффективные лекарственные препараты пока не позволяют существенно влиять на продолжительность жизни больных диссеминированным РТМ. Наличие или отсутствие метастазов в регионарных лимфатических узлах – один из наиболее важных факторов прогноза, что указывает на необходимость тазовой и поясничной лимфаденэктомии у больных РТМ с лимфогенными метастазами.

В мире ежегодно более 41 тысячи женщин заболевают РТМ. Эта патология занимает первое ранговое место по заболеваемости новообразованиями половых органов и пятое – по онкологической заболеваемости у женщин. РТМ имеет самый высокий прирост заболеваемости и коэффициент накопления контингента больных за последние 5 лет [1]. Среди причин смерти РТМ занимает седьмое место по отношению ко всем злокачественным опухолям у женщин. Неутешительные данные статистики диктуют необходимость поиска оптимального лечения у этой категории больных.

Множество факторов: отсутствие родов, бесплодие, ановуляция, поздняя менопауза, ожирение, синдром поликистозных яичников, эстрогенпродуцирующие опухоли яичников, заместительная гормональная терапия в постменопаузе без прогестогенов, прием тамоскифена, сахарный диабет, артериальная гипертензия, гипотиреоз – повышают риск РТМ. Основным методом лечения больных РТМ была и остается операция и лучевая терапия. Лучевая терапия в послеоперационном периоде является необходимым лечением для профилактики местных рецидивов заболевания. Так, 5-летняя выживаемость больных РТМ I стадии после комбинированного лечения (операция + лучевая терапия) достигает 95 %, II стадии – 80 % [1,

10]. Показаниями к послеоперационной лучевой терапии служат неблагоприятные факторы прогноза: низкая степень дифференцировки опухоли, инвазия более половины толщины миометрия, переход опухоли на перешеек или шейку матки, опухолевые эмболы в лимфатических сосудах, прорастание опухоли в серозную оболочку матки, метастазы в маточные трубы, яичники, влагалище, метастазы в лимфатические узлы, большие размеры опухоли. Лучевая терапия как самостоятельный метод лечения применяется примерно у 5 % больных в связи с тяжелой соматической патологией, из них 85 % больных проводится только внутритопочная лучевая терапия. 5-летняя выживаемость больных РТМ I стадии после лучевой терапии достигает 85 %, II стадии – 50 % [2].

Химиотерапия РТМ начала развиваться с 50-х годов XX века, с внедрения в клиническую практику антрациклинов. С появлением препаратов платины схема доксорубицин + цисплатин стала наиболее эффективной для лечения метастатического РТМ. К середине 90-х годов стали известны результаты сравнительного исследования двух схем лечения: доксорубицин и доксорубицин + цисплатин у больных метастатическим РТМ. Исследование показало незначительное преимущество комбинированной химиотерапии при непосредственной оценке эффекта и отсутствие преимущества по отдаленным результатам, хотя эффективность схемы доксорубицин 40 мг/м² + цисплатин 80 мг/м² составила 47 % [6]. Исследование GOG 139 у 223 больных также не показало преимущества в 5-летней выживаемости между моно- и полихимиотерапией, хотя непосредственный эффект терапии в группах был различен: 27 % и 45 % [19]. В настоящее время активно изучается эффективность паклитаксела, топотекана, ифосфамида, липосомального доксорубицина, гемзара у больных РТМ. По предварительным данным, эффективность этих пре-

паратов не превышает 30–40 % [5, 8, 9], что указывает на низкую чувствительность аденокарциномы эндометрия к химиотерапии. С учетом профилактической направленности адъювантного послеоперационного лечения больных РТМ необходимы более достоверные данные о целесообразности проведения достаточно токсичного лекарственного лечения.

До настоящего времени нет данных рандомизированных исследований, указывающих на необходимость проведения адъювантной химиотерапии у больных РТМ I стадии. Ни одно из исследований пока не показало снижения риска рецидива заболевания после проведения дополнительного лекарственного лечения. Результаты протокола GOG 122, представленные на пленарном заседании ASCO (2004), не продемонстрировали преимущества системной адъювантной химиотерапии у больных РТМ I стадии, а исследования адъювантного применения прогестинов потерпели полную неудачу [7, 11]. Адъювантная лучевая терапия в различных вариантах уменьшала только риск развития местного рецидива болезни, но не влияла на 5-летнюю выживаемость больных [3, 12]. Более ранние исследования, например GOG 34, были выполнены до применения современных критериев хирургического стадирования (рекомендации FIGO, 1997). При пересмотре больных, включенных в исследование, было выявлено, что у 50 % из них была не I, а II или III стадии заболевания. Целью исследования было сравнение эффективности адъювантной лучевой и химиотерапии. Две группы больных РТМ I стадии получали послеоперационную лучевую терапию (малый таз + парааортальная зона СОД 50 Гр) или химиотерапию (доксорубицин 45 мг/м² 1 раз в 3 нед до кумулятивной дозы 500 мг/м²). Анализ не показал значимых различий безрецидивной и общей выживаемости. Интерпретация этих данных сложна, так как у 43 из 225 больных выявлены клетки опухоли в брюшной полости, а 25 из 92 больных проведены только 1–2 курса химиотерапии из-за соматических заболеваний, 7 % – лучевая терапия проведена в неполном объеме. Кроме того, в обеих группах было много больных с отсроченным началом лечения (более 6–8 нед после операции). 5-летняя выживаемость составила 63 % и 70 % соответственно, а при поражении парааортальных лимфатических узлов – 26 % [16].

В протоколе GOG 122 было проведено адекватное хирургическое стадирование. В группу больных

с адъювантной химиотерапией (доксорубицин 60 мг/м² + цисплатин 50 мг/м² – 8 курсов) включены больные РТМ преимущественно IIIa стадии, но с инвазией до половины миометрия, в группу с послеоперационной лучевой терапией (дистанционная гамма-терапия проводилась на область малого таза в СОД 30 Гр, внутрисполостная лучевая терапия, СОД 15 Гр) – больные с инвазией более половины толщины миометрия. Результаты исследования показали, что оба метода могут улучшить результаты лечения, но риск прогрессирования заболевания ниже при проведении химиотерапии. После лекарственного лечения снижился и риск смерти. Эта работа также показала, что чем выше стадия заболевания, тем больше преимущество лекарственного метода; при папиллярной серозной карциноме эндометрия эффективность химиотерапии выше более чем в 2 раза [17]. Результаты исследования показали преимущество адъювантной химиотерапии перед лучевой терапией в лечении серозной папиллярной аденокарциномы эндометрия I–IIIa стадий [15].

Впервые на широкой аудитории о плохом прогнозе редких морфологических вариантов РТМ было заявлено на заседании ASCO в 2004 г. При метаанализе нескольких исследований был сделан важный вывод, что при светлоклеточной аденокарциноме (1–3 % больных) и папиллярной серозной аденокарциноме (5–10 % больных) глубина инвазии в миометрий не коррелирует с распространенностью опухолевого процесса и не является независимым прогностическим фактором, а на первое место выходит наличие опухолевых клеток в брюшной полости. Было показано, что опухолевые клетки в брюшной полости определяются у 25–30 % больных РТМ с T₁₋₂N₀, что указывает на очень раннее метастазирование и высокую пролиферативную активность опухоли [4].

В 2005 г. на ASCO были освещены итоги интересного японского исследования (JGOG протокол 2303), в котором были рандомизированы больные с так называемым промежуточным риском развития рецидива РТМ (инвазия в миометрий около 50 %). В I группе больных проведена послеоперационная лучевая терапия на область малого таза, СОД 40 Гр, во II – адъювантная химиотерапия по схеме CAP (доксорубицин 40 мг/м² + циклофосфан 333 мг/м² + цисплатин 50 мг/м², 1 раз в 28 дней), оценивались 3 и более курсов [17]. Более чем у 55 % больных, включенных в иссле-

дование, были высоко- и умереннодифференцированные опухоли эндометрия. Редких форм РТМ не было. В работе не было показано преимуществ как при анализе общей, так и безрецидивной выживаемости. Однако больные с IIIa стадией имели значительное превосходство при проведении химиотерапии [13, 18].

Протокол GOG 209 изучит комбинацию трех препаратов (паклитаксел, доксорубин, цисплатин) в сравнении с двумя (паклитаксел, карбоплатин). Анализ рецепторов HER2/neu (исследование GOG 177) показал, что у 20 % экспрессия HER2/neu составляет 3+, при серозной папиллярной аденокарциноме показатель достигает 26 %, а при аденокарциноме эндометрия – 18 %. Применение герцептина оправдано, если уровень рецепторов HER2/neu составляет 2+ и 3+ [14].

Могут ли эти исследования служить рекомендациями к дополнительному лечению больных РТМ I стадии? На сегодняшний день можно применять в клинической практике адъювантную химиотерапию в сочетании с лучевой терапией при РТМ IIIa стадии. Токсичность и эффективность такой схемы будут изучены в протоколе GOG 184 в течение последующих пяти лет.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2004 г. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2006. Т. 17, № 3. С. 15.
2. Creasman W.T., Odicino F., Maisonneuve P. et al. Carcinoma of the corpus uteri // Int. J. Gynaecol. Obstet. 2003. Vol. 83. Suppl. 1. P. 79–118.
3. Creutzberg C.L., van Putten W., Koper P. et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage I endometrial carcinoma: multicentre randomized trial. PORTEC study Group Post operative radiation therapy in endometrial carcinoma // Lancet. 2000. Vol. 355. P. 1404–1411.
4. Fleming G. Systemic management of high-risk endometrial carcinoma // ASCO. 2006. P. 304–307.
5. Fleming G. Systemic management of high-risk endometrial carcinoma // ASCO. 2006. P. 305–307.
6. Fleming G., Brunetto V. Randomized trial doxorubicin plus cisplatin versus doxorubicin plus paclitaxel plus granulocyte colony-stimulating factor in patient with advanced or recurrent endometrial cancer: a report GOG Protocol 163 // Proc. ASCO. 1993. Vol. 12. P.261.
7. Gallion H.H., van Nagell J., Powell D. et al. Stage I serous papillary carcinoma of the endometrium // Cancer. 1989. Vol. 63. P. 2224–2228.
8. Homesley H.D., Blessing J.A., Sorosky J.I., et al. Phase II trial of liposomal doxorubicin disseminated endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 2005. Vol. 23 (459s). Abs. 5019.
9. Ito K., Adachi S., Itani Y. et al. Phase II trial of weekly paclitaxel and carboplatin for endometrial cancer: results of a Kansai Clinical Oncology Group trial in Japan // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 2004. Vol. 23 (468a). Abs. 5085.
10. Karnik Lee N., Wu H., Cheung M.K., Osann K. The impact of lymphadenectomy in women with endometrioid uterine cancer: A study of 39,396 women // ASCO. 2006. Abs. 5000.
11. Kauppila A. Progestin therapy of endometrial, breast and ovarian carcinoma: a review of clinical observations // Acta Obstet. Gynecol. Scand. 1984. Vol. 63. P. 441–450.
12. Keys H.M., Roberts J. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: GOG study // Gynecol. Oncol. 2004. Vol. 92. P. 744–751.
13. Lee T., Jung J., Kim J. et al. Feasibility of ovarian preservation in patients with early stage endometrial carcinoma: A retrospective study // ASCO. 2006. Abs.15064.
14. Markman M. Developments in the Management of Endometrial and Cervical Cancer. XVIII FIGO, 2006. Book 3. P. 36–40.
15. McMeekin D., Filiaci V., Thigpen J. et al. Importance of histology in advanced and recurrent endometrial cancer patients participating in 1-line chemotherapy trials: GOG trial // Gynecol. Oncol. 2005. Vol. 96. P. 940.
16. Morron C., Bundy B., Homesley H. et al. Doxorubicin as an adjuvant following surgery and radiation therapy in patients with high – risk endometrial carcinoma, stage I and occult stage II: GOG study // Gynecol. Oncol. 1990. Vol. 36. P. 166–171.
17. Randall M., Filiaci V., Muss H. et al. Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: GOG study // J. Clin. Oncol. 2006. Vol. 24. P. 36–44.
18. Sagae S., Udagawa Y., Susumu N. et al. JGOG 2033: randomized phase III trial of whole pelvic radiotherapy versus cisplatin – based chemotherapy in patients with intermediate risk endometrial carcinoma // J. Clin. Oncol. 2005. Vol. 23 (16S). P. 455s.
19. Thigpen T., Blessing J., Homesley H. et al. Phase III trial of doxorubicin +/- cisplatin in advanced or recurrent endometrial carcinoma GOG study // Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol. 1993. Vol. 12. P. 261