

ГОУ Санкт-Петербургская
педиатрическая
медицинская академия¹,
ГОУ ДПО Санкт-
Петербургская медицинская
академия последипломного
образования²,
НИИ онкологии им. проф.
Н.Н.Петрова³

АДЬЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ РАКА ЯИЧНИКА И РАКА ТЕЛА МАТКИ

Е.А. Ульрих^{1,3}, А.Ф. Урманчеева^{2,3}

*В выборе адьювантной
терапии важно
определить группы риска
прогрессирования
заболевания. При низком
риске раннего рака яичника
и рака тела матки
адьювантная терапия
после операции
не используется.
При промежуточном и
высоком риске рака
яичника применяется
химиотерапия, а рака тела
матки – лучевая терапия
(гормонотерапия не
рекомендуется, а роль
химиотерапии остается
неясной)*

РАК ЯИЧНИКА

Рак яичника является второй по частоте гинекологической опухолью в развитых странах мира, 10 - 15 случаев на 100 000 женского населения. Ежегодно в мире регистрируется до 205 000 новых случаев и 125 000 смертей от рака яичника (IARC: GLOBOCAN 2002). Только у одной трети пациенток заболевание диагностируется на ранних, локализованных, стадиях, т.е. I и II. Пятилетняя выживаемость при этом варьирует от 50 до 90% по результатам многочисленных исследований, что во многом объясняется различиями в хирургическом стадировании или, нередко, включением пограничных опухолей.

Хирургическое стадирование является неотъемлемой частью классификации рака яичника по FIGO (1988) и включает тщательную ревизию брюшной полости и малого таза со слепой биопсией брюшины, перитонеальную цитологию, оментэктомия, биопсию парааортальных и тазовых лимфатических узлов помимо удаления пораженного яичника и второго яичника, матки с трубами (у молодых больных возможна консервативная операция для сохранения фертильности). К сожалению, по данным литературы, только 10-30% больных подвергаются тщательному хирургическому стадированию. По данным Young et al. (1983), при рестадировании через 4 недели после первой операции 100 больных раком яичника у 31 была большая стадия, при этом у 23 из них III.

Адьювантная терапия ранних стадий рака яичника остается спорным вопросом, за исключением II стадии, которую можно рассматривать как уже распространенный опухолевый процесс и требующий обязательной послеоперационной комбинированной химиотерапии.

Существуют две проблемы в отношении адьювантной химиотерапии рака яичника. Первая связана с выделением прогностических факторов, которые могли бы предсказывать наличие уже микрометастазов, т.е. выделение групп пациенток с высоким риском рецидива заболевания.

Вторая - определить оптимальную адьювантную химиотерапию, которая была бы эффективна в контроле микрометастатического процесса с учетом толерантности в отношении побочных проявлений у данной категории больных.

«Низкий и высокий риск» раннего рака яичника

Пациентки с ранним раком яичника разделяются на две группы.

Наилучший прогноз у больных с низким риском, а именно IAG1, после радикальной или консервативной операции без дополнительного лечения. Пятилетняя выживаемость достигает 95%, (Morice P. et al., 2001).

Наиболее сложный вопрос, как выделить высокий риск. Ранние сообщения определяли значение субстадий, дифференцировки, гистологического типа (например, светлоклеточный тип), плотные сращения, большой объем асцита, разрывы до или во время операции, экстракапсулярный рост и возраст. Наибольший ретроспективный многофакторный анализ по I стадии рака яичника, включавший 1 545 больных из 6 баз данных стран Европы и Канады, привел к заключению, что наиболее независимыми прогностическими факторами являются степень дифференцировки, разрывы до и во время операции, субстадия IB против IA и возраст. Кроме того, прогноз при IB такой же, как при IC, а светлоклеточный рак имеет не худший прогноз, чем серозно-папиллярный рак (Vergote et al., 2001).

Таким образом, *высокий риск включает больных с IA и IB стадиями с неблагоприятными гистотипами и/или низкой дифференцировкой G2, G3, а также IC стадией любых гистотипов и дифференцировок*, которые являются кандидатами для адъювантной терапии. Оптимальная адъювантная терапия для этой группы до настоящего времени не определена.

«Наблюдать – и – Ждать» при низком риске?

Только два проспективных рандомизированных исследования опубликованы по низкому риску раннего рака яичника.

Первое американское исследование GOG (Young et al., 1990) включало 81 больную раком яичника IA/B G1/2, получавшую 12 циклов адъювантной химиотерапии мелфаланом и 81 – без адъювантной терапии. К сожалению, при центральном пересмотре микропрепаратов в 30% случаев была установлена пограничная опухоль. Тем не менее, при прослеживании более 6 лет не было выявлено значительных различий в общей (94% против 98%) и безрецидивной (91% против 98%) выживаемости. Одна пациентка, получавшая мелфалан, умерла от апластической анемии.

Второе итальянское исследование GICOG (Bolis et al., 1995) продемонстрировало значительные различия в безрецидивной выживаемости в дисплатиновой группе (83% из 41 больных) в сравнении с контрольной группой (65% из 44 больных, $P=0,03$). В то же время, лечение дисплатином рецидива в контрольной группе привело к тем же показателям пятилетней общей выживаемости, как в адъювантной группе (82% против 88%). По мнению самих исследователей, 8 из 10 больных в адъювантной группе были «перелечены», и химиотерапия рецидива была более эффективна в группе наблюдения. Оба исследования немногочисленны по группам больных, чтобы делать окончательные выводы.

Адъювантная терапия при высоком риске?

По данным литературы, риск рецидива заболевания достигает 30-50% у больных ранним раком яичника из группы высокого риска (Ozols RF et al., 2001) Три проспективных рандомизированных исследования изучали значение адъювантной химиотерапии у больных с высоким риском.

За период с 1992 по 1998 гг. исследователи Nordic Cooperative Ovarian Cancer Group (NCOCG) включили 162 больных раком яичника Iст. G2/3, светлоклеточными карциномами и анеуплоидными опухолями. В дальнейшем набор материала был остановлен из-за трудностей с комплектованием группы наблюдения (многие пациентки отказывались быть в группе наблюдения). В адъювантной группе (81 больная) назначались 6 циклов карбоплатином AUC=7. Время прослеживания 60 месяцев. Пятилетняя общая и безрецидивная выживаемость в адъювантной и контрольной группе не имела статистичес-

ких различий, соответственно 86% против 85% и 70% против 71%. При этом, при рецидиве выше ответ был в группе без адъювантной терапии (40% против 18%). Следовательно, можно было бы заключить, что в адъювантной группе было «перелечивание» больных. Однако делать такого рода выводы скоропалительно из-за малого числа наблюдений (Tropé C, et al., 2000).

С ноября 1990 по январь 2000 гг европейское исследование ACTION (Adjuvant Chemotherapy in Ovarian Neoplasm), объединившее 40 институтов из 10 стран, включило 448 больных ранним раком яичника из высокого риска в рандомизацию: 224 больных получали 6 циклов платиносодержащей химиотерапии и 224 – наблюдались. Медиана прослеживания за больными составила 5,5 лет. Различия в общей выживаемости было статистически недостоверно, 85% против 78%, $p=0,1$. Тогда как различия в безрецидивной выживаемости было статистически достоверным, 76% против 68%, $P=0,02$. Одним из условий участия в исследовании было выполнение оптимального хирургического стадирования, что было соблюдено только у одной трети больных (151). Оптимальное стадирование оказалось наиболее важным благоприятным прогностическим фактором в общей и безрецидивной выживаемости ($P=0,04$). Показатели общей и безрецидивной выживаемости у больных с оптимальным стадированием были выше, чем у больных без оптимального стадирования ($p=0,04$), что предполагает у последних скрытый большего распространения опухолевый процесс. Этим можно объяснить положительный эффект адъювантной химиотерапии в группе без оптимального стадирования, в отличие от отсутствия эффекта в группе с оптимальным стадированием (Trimbos et al., 2003).

Параллельно с ACTION в Европе с августа 1991 по январь 2000 гг. проводилось другое рандомизированное исследование ICON1 (International Collaborative Ovarian Neoplasm). В рандомизацию включались больные раком яичника I/II стадий, направляемые врачами, не уверенными - необходима или нет адъювантная химиотерапия данной категории больных. Оптимальное стадирование не являлось обязательным критерием включения. Адъювантную платиносодержащую химиотерапию получила 241 больная, 236 составили группу наблюдения. По результатам данного исследования статистически достоверные различия в общей и безрецидивной выживаемости были в пользу адъювантной терапии, соответственно на 11% (73% против 62%, $P=0,01$) и 9% (79% против 70%, $P=0,03$), (Colombo et al., 2003). Правда, при дальнейшем прослеживании до 9 лет различия по показателю общей выживаемости составило 7% и не достигало статистической достоверности (71% против 64%, $P=0,1$), (Swart A.M.C., 2006).

Т.о., два крупномасштабных рандомизированных исследования ACTION и ICON1, суммарно включивших 925 больных ранним раком яичника из группы высокого риска, продемонстрировали преимущество адъювантной терапии: общая выживаемость 82% против 74%, $P=0,08$, безрецидивная – 76% против 65%, $P=0,001$).

Какова оптимальная адъювантная терапия?

Анализ 6 исследований по сопоставлению адъювантной радиотерапии с химиотерапией, в 4 из которых был интраперитонеальный P³², а в остальных - наружное абдоминальное облучение, не выявил преимуществ облучения, которое сопровождалось большим числом осложнений. Заключение данных исследований - предпочтительным является *адъювантная химиотерапия платиносодержащими препаратами* из-за меньшей токсичности и относительной простоте введения (Trope C and Kaern J., 2007).

Какова длительность адъювантной химиотерапии ?

Греческое исследование Hellenic Cooperative Oncology Group представило результаты 6-летнего опыта применения адъювантной химиотерапии 69 больным ранним раком яичника из высокого риска (Ia и Ib G2/3, Ic, IIa и IIb). Химиотерапия состояла из 4-х циклов PC (паклитаксел 175 мг/м² и карбоплатин AUC=6 каждые 3 недели). Пятилетняя общая и безрецидивная выживаемость составили соответственно 87 и 79%. По мнению исследователей 4 цикла PC являются эффективной адъювантной терапией раннего рака яичника. Тем не менее, наилучшие результаты были в группе больных Ic-IIb G2/3, которые, возможно, требуют более длительной терапии (Vamias A. et al., 2006).

С марта 1995 по май 1998 гг. 427 больных ранним раком яичника (Ia G3 и Ib G3, Ic, II) были рандомизированы на получение 3 и 6 циклов PC в американском исследовании GOG157, (Bell J. et al., 2006). До 70% больных в каждой группе были подвергнуты полному хирургичес-

кому стадированию. Токсичность была статистически значительно выше после 6 циклов (нейротоксичность, гранулоцитопения, анемия). Частота рецидивов составила 20,1% после 6 циклов и 25,4% после 3 (P=0,1). Общая смертность в обеих группах была одинаковой. По заключению экспертов при сравнении 3 с 6 циклами частота рецидивов была несколько выше (без статистической достоверности), но 6 циклов ассоциировались с большей токсичностью. Среди больных с полным хирургическим стадированием частота рецидивов была 23% после 3 циклов и 20% после 6. В течение 5 лет в общей группе больных частота рецидивов среди больных с полным стадированием была 22%, с неполным - 26% (без статистической достоверности).

Нерешенные вопросы адъювантной терапии раннего рака яичника

Несомненно, одним из важных факторов в решении вопроса о проведении адъювантной химиотерапии после операции по поводу раннего рака яичника является выполнение *полного хирургического стадирования*.

Помимо субстадии, дифференцировки опухоли, гистотипа, немаловажное значение имеет информация о плоидности опухоли или морфометрии.

Требуют уточнения критерии включения в соответствующие группы риска при раннем раке с исключением вообще II стадии. По-видимому, недостаточным является разделение только на две группы: низкого и высокого риска. Целесообразнее разделение на 3 группы: *низкого, промежуточного и высокого риска.*

При низком риске (IAG1/2 диплоидный) – наблюдение.

При промежуточном риске (IAG1/2 анеуплоидный, светлоклеточный; IAG3, IBG1/2, светлоклеточный) –

Таблица 1

Рандомизированные исследования по адъювантной химиотерапии раннего рака яичника

Исследование	N б-х	Стадия	Ранд.	5-летняя	(%)	P
Young et al., 1990 GOG	43/38	IA/B G1/2	Мелфалан/-	БРВ ОВ	91/98 94/98	НД НД
Bolis et al., 1995 GICOG	44/41	IA/B G2/3	CisP/-	БРВ ОВ	83/65 88/82	,03 НД
Trope et al., 2000 NCOG (10% оптим. стадирования.)	81/81	I G2/3, светлоклеточный, анеуплоидный	Cb/-	БРВ ОВ	70/71 86/85	НД НД
Colombo et al., 2003 ICON1	241/238	I/II	CisРили Cb,или CAP/-	БРВ ОВ	73/62 79/70	,01 ,03
Trimbos et al., 2003 ACTION (35% оптим. стадирования)	224/224	IA/B G2/3, IC, IIA	CisРили Cb,или CAP/-	БРВ ОВ	76/68 85/78	,02 НД
Bell et al., 2006 GOG157	211/212	IA/B G3, светлоклеточный, IC, II	3PC/6PC	Частота рецидивов в течение 3 лет	25,4/20,1	НД

Аббревиатуры: CisP –цисплатин, Cb- карбоплатин; CAP- цисплатин/ доксорубин/циклофосфамид; PC –паклитаксел/карбоплатин; БРВ- безрецидивная выживаемость; ОВ- общая выживаемость; НД- статистически не достоверно.

рестадирование, 3 цикла платиносодержащей химиотерапии.

При высоком риске (IBG3, IC) – рестадирование, 6 циклов комбинированной платиносодержащей химиотерапии, не исключается в дальнейшем включение бевацизумаба в поддерживающую терапию после получения результатов ICON7.

РАК ТЕЛА МАТКИ

Рак тела матки выявляется значительно чаще, чем рак яичника в странах Европы и Северной Америки. Заболевание проявляется постменопаузальными влагалищными кровотечениями на ранних стадиях, что позволяет достигать высоких результатов лечения даже после хирургического лечения. По данным 25-го ежегодного отчета FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics), пятилетняя выживаемость больных раком эндометрия IA/IB G1/2 составила 91% (Creasman WT, et al. 2003). Так как заболевание поражает женщин пожилого возраста, то смерть больных I стадией только в 35% в исследовании PORTEC была связана с онкологическим заболеванием (Creutzberg CL et al., 2003).

У кого высокий риск рецидива заболевания при раннем раке эндометрия? Кто может погибнуть от рака эндометрия? Несомненно, это больные с низкой дифференцировкой опухоли G3, с глубокой инвазией в миометрий (что коррелирует с поражением тазовых и парааортальных лимфатических узлов) и с серозным и светлоклеточным гистотипами.

Группы риска прогрессирования раннего рака тела матки

На основании многофакторного анализа выделены три группы: низкого, промежуточного и высокого риска прогрессирования. В группу низкого риска включены IAG1/2, IBG1; промежуточного риска - IAG3?, IBG2, высокого риска - IBG3, IC, ПАДВ G1/2/3; I и II светлоклеточный и серозный рак.

Оптимальное лечение рака тела матки до настоящего времени не определено. Хирургическое лечение включа-

ет пангистерэктомию, показания же к тазовой и парааортальной лимфаденэктомии продолжают обсуждаться.

Адьювантная лучевая терапия

Роль адьювантной лучевой терапии для пациенток I и II стадий стала более ясной за последние годы. Пять рандомизированных исследований, включавших наружное облучение таза с/без эндовагинального облучения, выявило снижение риска локорегиональных рецидивов, независимо от того, была ли выполнена или нет ретроперитонеальная лимфаденэктомия как часть стандартной хирургической процедуры. Ни одно из исследований не продемонстрировало значительного положительного эффекта радиотерапии на выживаемость больных. В американском исследовании GOG99 392 больные раком тела матки IB, IC и IIA стадий после операций в объеме пангистерэктомии с тазовой и парааортальной лимфаденэктомией были рандомизированы на получение наружного облучения до 50 Гр или наблюдение. Общая выживаемость в лучевой и контрольной группах составила 94 и 89% соответственно (P= 0,09), безрецидивная выживаемость - 96 и 88% (P=0,004), частота рецидивов в малом тазу - 2 и 12% (P=0,001), осложнения 3-4 ст. - 15 и 6% (P=0,007), (табл.2), (Morrow C.P. et al.,1990). В многоцентровое голландское исследование PORTEC (Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma) по адьювантной наружной радиотерапии до 46Гр без брахитерапии не включались больные с низким риском, а также с высоким риском, которым в обязательном порядке проводилась лучевая терапия. В рандомизации участвовало 715 больных раком эндометрия промежуточного риска (IAG2/3, IB2/3, IC G1/2) после пангистерэктомии без обязательной лимфаденэктомии. Пятилетняя общая выживаемость в лучевой группе составила 81% против 85% в контрольной группе (P=0,31), частота локорегионарных рецидивов - 4% против 14% (P<0,001), осложнения - 25% против 6% (P<0,0001), 2-летняя выживаемость после прогрессирования 15% против 50% (P<0,02), (табл.3) (Creutzberg C.L. et al.,2000, 2003, 2004). В 73% наблюдений прогрессирование проявилось

Таблица 2
Рандомизированное исследование GOG99 по адьювантной лучевой терапии при раке тела матки (послеоперационное наружное облучение таза до 46 Гр больным IB G2/3, IC G1/2 после пангистерэктомии с обязательной лимфаденэктомией).

Показатель	ЛТ	Без ЛТ	P
Общая выживаемость	94%	89%	0,09
Безрецидивная выживаемость	96%	88%	0,004
Рецидив в малом тазу	2%	12%	0,001
Осложнения 3-4 ст.	15%	6%	0,007

Таблица 3
Рандомизированное исследование PORTEC по адьювантной лучевой терапии при раке тела матки (послеоперационное наружное облучение таза до 46 Гр больным IB G2/3, IC G1/2 после пангистерэктомии без обязательной лимфаденэктомии).

Показатель	ЛТ	Без ЛТ	P
5-летняя общая выживаемость	81%	85%	0,31
Частота рецидивов в течение 5 лет	4%	14%	<0,001
Осложнения	25%	6%	<0,0001
2-летняя выживаемость после прогрессии	15%	50%	0,02

только рецидивом в культе влагалища. При этом, 75% больных получили лечение по радикальной программе - 85% из них излечены. Учитывая высокую частоту осложнений после наружного облучения, без существенного улучшения показателей общей выживаемости в исследовании PORTEC, и на основании собственных результатов французские исследователи приходят к заключению, что больным из промежуточного риска достаточно эндовагинальной лучевой терапии (LDR 50 Гр на глубине 5 мм за 4-5 дней), (Touboul E. et al., 2001). Такого же мнения придерживаются нью-йоркские радиологи из Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre (HDR 21 Гр 3 фракциями), (Alektiar K.M., et al., 2005). Вашингтонские радиологи A.J.Sitelman Cancer Center, проведя сравнительную оценку послеоперационной комбинированной радиотерапии с одной брахитерапией среди 78 больных промежуточного риска за период 1994-2001 гг., считают последнее достаточным при условии выполнения полного хирургического стадирования (тазовой и парааортальной лимфаденэктомии), (Lin L.L. et al., 2007). По мнению исследователей PORTEC, ввиду того, что радиотерапия таза не влияла на общую выживаемость, но сопровождалась большим числом осложнений, она может быть исключена больным промежуточного риска моложе 60 лет, т.к. данная возрастная группа оказалась прогностически благоприятной в отношении риска локорегиональных рецидивов. А пациенткам старше 60 лет, возможно, будет рекомендована менее токсичная радиотерапия – влагалищная брахитерапия для снижения риска влагалищных рецидивов (PORTEC II). Окончательный ответ о значении наружного облучения в лечении больных промежуточного риска, возможно, будет получен по результатам английского исследования ASTEC/EN.5 в комбинации с PORTEC и GOG99.

В рамках PORTEC отдельно изучалась группа больных высокого риска (IC G3), которым всем назначалась послеоперационная радиотерапия. В данной группе больных (99) помимо большего числа локорегиональных рецидивов (14% против 1-3%) в сравнении с промежуточной группой (345) выше частота отдаленных метастазов, 31% при IC G3, 20% при G3 других субстадий и 3%, 8% при G1, G2. Высокая частота отдаленных метастазов ассоциировалась с высокой частотой смерти, вызванной раком эндометрия. Общая пятилетняя выживаемость была 58% при IC G3, 74% при IB G3 и 83% и 85% при G1 и G2. Высокая частота отдаленных метастазов и низкие показатели общей выживаемости в группе высокого риска заставляют вести поиск системной адъювантной терапии.

Адъювантная лекарственная терапия

Адъювантная лекарственная терапия рака эндометрия остается менее изученным вопросом.

Адъювантная гормонотерапия

Системный обзор и мета-анализ базы данных Cochrane Library выявил, что адъювантное назначение прогестиннов может иметь трагические последствия. Они не только не снижают риск рецидива и смерти от рака эндометрия, но значительно повышают риск смерти, не связанный со злокачественной опухолью эндометрия (Matin-Hirsch P.L. et al., 2003). Более подробно вопросы гормонотерапии рака эндометрия изложены в журнале Практическая онкология, 2002, т 5, N1, 41-51.

Адъювантная химиотерапия

В настоящее время опубликовано несколько рандомизированных исследований по адъювантной химио-

Таблица 4

Рандомизированные исследования по адъювантной химиотерапии при раке тела матки

Исследование	N	Стадия	Группы лечения	Результаты
Morrow, 1990 GOG 34	181	I высокого риска и II (окультная)	Облучение таза 50 Гр парааорт. л/у против последующей химиотерапии доксорубицином 45-60 мг/м ² каждые 3 нед. до 500 мг/м ²	Нет различий
Randall, 2006 GOG 122	396	III и IV оптимальная циторедукция	Облучение таза против AP (доксорубицин 60 мг/м ² +цисплатин 50 мг/м ²) каждые 3 нед. 8 циклов	ОР для ОВ 0,68 в пользу химиотерапии
Sgae, 2005 JGOG 2033	425	>50% инвазии в миометрий	Облучение таза против CAP каждые 4 нед. ≥ 3 цикла	Нет различий
Hogberg T. et al., 2007 NSGO-EC-9501/EORTC 55991	372	Хирургические стадии I высокого риска и II, IIIA (позитивная перитонеальная цитология) и IIIC (метастазы только в тазовые л/у)	Облучение таза± влагалищная брахитерапия против Облучение таза± влагалищная брахитерапия + до/ после химиотерапия AP/TAC/TC	Наблюдение 3,5 года ОР для БРВ 0,58 в пользу облучения +химиотерапия
GOG 184 (набор завершен 09.2004)	625	Хирургическая III	Облучение с последующей химиотерапией AP против TAP	ожидаются

Аббревиатуры: AP – доксорубицин+цисплатин, CAP- цисплатин+доксорубицин+циклофосфамид, TAP – паклитаксел+ доксорубицин +цисплатин; TC – паклитаксел +карбоплатин; БРВ- безрецидивная выживаемость; ОВ- общая выживаемость, ОР- относительный риск.

Таблица 5

Группы риска прогрессирования раннего рака яичника и адъювантная терапия

Риск	Стадия, дифференцировка. и гистотип	Адъювантная терапия
Низкий	IAG1/2 диплоидный	нет
Промежуточный	IAG1/2 анеуплоидный, светлоклеточный; IAG3, IBG1/2, светлоклеточный	3-4 цикла монотерапии платиносодержащей химиотерапии (Сб, Р)
Высокий	IBG3, IC	3-4 цикла монотерапии платиносодержащей химиотерапии (Сб, Р) или *индивидуально 6 циклов комбинированной при IC (ТС, ТР, СР)

Аббревиатуры: Сб- карбоплатин, Р –цисплатин; ТС –паклитаксел+карбоплатин; ТР –паклитаксел +цисплатин ; СР - цисплатин+доксорубицин+циклофосфамид;

Таблица 6

Группы риска прогрессирования раннего рака тела матки и адъювантная терапия

Риск	Стадия, дифференцировка. и гистотип	Адъювантная терапия
Низкий	IAG1/2, IBG1	нет
Промежуточный	IAG3?, IBG2	Влагалищная лучевая терапия
Высокий	IBG3, IC G1/2/3, IIG1/2/3; I и II светлоклеточный и серозный рак; IIIA	Сочетанная лучевая терапия. *При серозном раке и IIIA - дополнительно 3 цикла платиносодержащей химиотерапии (АР, ТР,ТС)

Аббревиатуры: АР – доксорубицин+цисплатин; ТР –паклитаксел +цисплатин; ТС –паклитаксел +карбоплатин

терапии рака тела матки. В первом исследовании GOG 34, включавшем 181 больную раком тела матки I ст. высокого риска и II ст. (окультного), не было выявлено преимуществ по показателям общей и безрецидивной выживаемости от дополнительной химиотерапии доксорубицином после облучения (табл.4). К такому же заключению пришли японские исследователи JGOG 2033, в котором из 425 больных раком тела матки с инвазией в миометрий более 50% были рандомизированы на облучение живота и химиотерапию АР (табл.4). Итальянское многоцентровое рандомизированное исследование также не выявило преимуществ адъювантной химиотерапии по сравнению с адъювантным облучением среди 486 больных раком тела матки IC G3, II, III (Maggi et al.,2006). На сегодня наиболее полный анализ проведен по GOG 122, но в рандомизацию были включены больные раком эндометрия только III и IVст. после оптимальной циторедукции (396 больных). У этой категории больных результаты были в пользу адъювантной химиотерапии (ОР 0,68 по общей выживаемости).

Таким образом, больные раком тела матки III ст. после оптимальной циторедукции нуждаются в адъювантной химиотерапии. Относительно больных

ранним раком матки из группы высокого риска, роль адъювантной химиотерапии не ясна и не является поэтому обязательной. В настоящее время ожидаются результаты GOG184, PORTEC III адъювантной лучевой терапии с последующей химиотерапией различными режимами. Предварительные результаты 3,5-летнего наблюдения NSGO-EC-9501/EORTC 55991 продемонстрировали преимущество адъювантного облучения таза ± влагалищной брахитерапии с последующей химиотерапией АР/ТАС/ТС в отношении безрецидивной выживаемости (ОР 0,58), но что требовало назначения колониестимулирующих факторов ввиду возникавших осложнений. Отдельную группу составляют больные раком тела матки серозно-папиллярного строения. Агрессивное течение заболевания с непредсказуемостью прогноза независимо от инвазии опухоли заставляет назначать адъювантную химиотерапию во всех клинических случаях (Урманчеева А.Ф. и др., 2002; Creasman W.T. et al., 2004; Flemming G., 2007).

В заключение приводим сводные таблицы (5, 6) по показаниям к адъювантной терапии при раннем раке яичника и раке тела матки.

Литература

1. Кедрова АГ, Кузнецов В.В., Нечушкина В.М. и др. Какие больные раком тела матки должны получать системную адъювантную химиотерапию после хирургического лечения? // Сибирский онкол. журнал приложение. – 2007. – №1. – С.32-34.
2. Нечушкина В.М., Кузнецов В.В., Лазарева Н.И., Морхов К.Ю. Современные представления о лечении рака тела матки // Сибирский онкол. журнал приложение. – 2007. – №1. – С.65-68.
3. Урманчеева А.Ф. Лекарственная терапия рака эндометрия // Практическая онкология. – 2002. – т.5, №1. – С.41-51.
4. Урманчеева А.Ф. Нужна ли адъювантная химиотерапия при ранних стадиях рака яичника? // Практическая онкология. – 2005. – т.6, №1. – С.50-54.

5. Урманчеева А.Ф., Ульрих Е.А., Нейштадт Э.Л., Зельдович Д.Р., Дикарева А.В. Серозно-папиллярный рак эндометрия (клинико-морфологические особенности) // Вопросы онкологии. – 2002. – т.48., №6. – С.679-683.
6. Урманчеева А.Ф., Ульрих Е.А., Михайлюк Г.И. Современная гормонотерапия рака эндометрия // Сибирский онкол. журнал приложение. – 2007. – №1. – С.89-93.
7. Alektiar K.M., Venkatraman E., Cbi D.S., Barakat R.R. Intravaginal brachytherapy alone for intermediate-risk endometrial cancer // *Inter. J. Oncol. Biol. Phys.* – 2005. – Vol.62(1). – P.111-117.
8. Bamias A., Papadimitriou C., Efsthathiou E. et al. Four cycles of paclitaxel and carboplatin as adjuvant treatment in early-stage ovarian cancer: a six-year experience of the Hellenic Cooperative Oncology Group // *BMC. Cancer.* – 2006. – Vol.6. – P.228.
9. Bell J., Brady M.F., Young R.C. et al. Randomized phase III trial of three versus six cycles of adjuvant carboplatin and paclitaxel in early stage epithelial ovarian carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study // *Gynecol Oncol.* – 2006. – Vol.102. – P.432-439.
10. Bolis G., Colombo N., Pecorelli S. et al. Adjuvant treatment for early epithelial ovarian cancer: Results of two randomized clinical trials comparing cisplatin to no further treatment or chromic phosphate(32P) – GICOG: Gruppo Interregionale Collaborativo in Ginecologia Oncologica // *Ann Oncol.* – 1995. – Vol.6. – P.887-893.
11. Colombo N., Guthrie D., Chiari S. et al. International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1: A randomized trial of adjuvant chemotherapy in women with early-stage ovarian cancer // *J. Natl. Cancer. Inst.* – 2003. – Vol. 95. – P.125-132.
12. Creasman W.T., Kobler M.F., Odicino F. et al. Prognosis of papillary serous, clear cell, and grade 3 stage I carcinoma of the endometrium // *Gynecol Oncol.* – 2004. – Vol.95. – P.593-596.
13. 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.
14. Creutzberg C.L., van Putten W.L., Koper P.C. et al. Survival after relapse in patients with endometrial cancer: Results from a randomized trial // *Gynecol. Oncol.* – 2003. – Vol.89. – P.201-209.
15. Creutzberg C.L., van Putten W.L., Warlam-Rodenbuis C.C. et al. Outcome of high-risk stage IC, grade 3, compared with stage I endometrial carcinoma patients: The Postoperative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma Trial // *J. Clin. Oncol.* – 2004. – Vol.22. – P.1234-1241.
16. Creutzberg C.L., van Putten W.L.J., Koper P.C.M. et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial // *Lancet.* – 2000. – Vol.355. – P.1404-1411.
17. Flemming G. Systemic chemotherapy for uterine carcinoma:metastatic and adjuvant // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol.25. – P.2983-2990.
18. Hogberg T., Rosenberg P., Kristensen G. A randomized phase-III study on adjuvant treatment with radiation (RT)± chemotherapy (CT) in early-stage high-risk endometrial cancer // (NSGO-EC-9501/RORTC 55991) ASCO, 5503. – 2007.
19. IARC: GLOBOCAN 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide (2002 estimates).
20. Keys H.M., Roberts J.A., Brunetto V.L. et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study // *Gynecol Oncol.* – 2004. – Vol.92. – P.744-775.
21. Lin L.L., Mutch D.G., Rader J.S. et al. External radiotherapy versus vaginal brachytherapy for patients with intermediate risk endometrial cancer // *Gynecol. Oncol.* – 2007. – Vol.106(1). – P.215-220.
22. Maggi R., Lissoni A., Spina F. et al. Adjuvant chemotherapy vs radiotherapy in high-risk endometrial carcinoma: Results of a randomised trial // *Brit. J. Cancer.* – 2006. – Vol.95. – P.266-271.
23. Martin-Hirsch P.L., Jarvis G., Kitchener H., Lilford R. Progestagens for Endometrial Cancer (Cochrane Review) // *The Cochrane Library*, Issue 1. Oxford: Update Software 2003.
24. Morice P., Wicart-Poque F., Rey A. et al. Results of conservative treatment in epithelial ovarian carcinoma // *Cancer.* – 2001. – Vol.92. – P.2412-2418.
25. Morrow C.P., Bundy B.N., Homesley H.D. et al. Doxorubicin as an adjuvant following surgery and radiation therapy in patients with high-risk endometrial carcinoma, stage I and occult stage II: a Gynecologic Oncology Group study // *Gynecol. Oncol.* – 1990. – Vol.36. – P.166-171.
26. Ozols R.F., Schwartz P.E., Eifel P.J. Ovarian cancer, fallopian tube carcinoma, and peritoneal carcinoma, in DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds): *Cancer: Principles and Practice of Oncology* // Philadelphia, PA, Lippincott Williams & Wilkins. – 2001. – P.597-1632.
27. Randall M.E., Filiaci V.L., Muss H. et al. Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol.24. – P.36-44.
28. Sagar S., Udagawa Y., Susumu N. et al. JGOG2003: Randomized phase III trial of whole pelvic radiotherapy vs cisplatin-based chemotherapy in patients with intermediate risk endometrial carcinoma // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol.23. – P.455.
29. Swart A.M.C. 10 years follow-up of women enrolled in a randomized trial of adjuvant chemotherapy for early stage ovarian cancer (ICON1) // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2006. – Vol.16 (Supp 13). – P.599.

30. *Touboul E., Belkacemi Y., Buffat L. et al.* Adenocarcinoma of the endometrium treated with combined irradiation and surgery: study of 437 patients // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2001, May 1. – Vol.50(1). – P.81-97.
31. *Trimbos J.B., Vergote I., Bolis G. et al.* Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in earlystage ovarian carcinoma: European Organisation for Research and Treatment of Cancer–Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm trial // *J. Natl. Cancer.Inst.* – 2003. – Vol. 95. – P.113-125.
32. *Tropé C., Kaern J., Hogberg T. et al.* Randomized study on adjuvant chemotherapy in stage I high-risk ovarian cancer with evaluation of DNAploidy as prognostic instrument // *Ann. Oncol.* – 2000. – Vol.11. – P.281-288.
33. *Trope C., Kaern J.* Adjuvant chemotherapy for earlystage ovarian cancer:review of the literature // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol.25. – P.2909-2920.
34. *Vergote I., De Brabanter J., Fyles A. et al.* Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma // *Lancet.* – 2001. – Vol.357. – P.176-182.
35. *Young R.C., Decker D.G., Wharton J.T. et al.* Staging laparotomy in early ovarian cancer // *JAMA.* – 1983. – Vol.250. – P.3072-3076.
36. *Young R.C., Walton L.A., Ellenberg S.S. et al.* Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer: Results of two prospective randomized trials // *N. Engl. J. Med.* – 1990. – Vol.322. – P.1021-1027.

Поступила в редакцию 28.08.2007 г.