

ГОУ ДПО СПб МАПО,
ГУН НИИ онкологии
им. проф. Н.Н.Петрова,
Санкт-Петербург

НУЖНА ЛИ АДЪЮВАНТНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ ПРИ РАННИХ СТАДИЯХ РАКА ЯИЧНИКА?

А.Ф. Урманчеева

В 2000 г. были завершены два параллельных международных рандомизированных исследования, результаты которых были подвергнуты многофакторному анализу и активному обсуждению в 2002–2004 гг. Данные исследования – АСПОН и ICON1 – касаются оценки эффективности адъювантной химиотерапии при ранних стадиях рака яичника с высоким риском рецидива. Какие же выводы можно сделать на основании результатов АСПОН + ICON1? Во-первых, адъювантная химиотерапия улучшает общую и безрецидивную выживаемость, следовательно, почти каждая больная должна ее получать. Современное адъювантное лечение включает 4–6 циклов моно- или комбинированной платиновой химиотерапии. Во-вторых, хирургическое стадирование является важным прогностическим фактором, и при оптимальном стадировании адъювантная химиотерапия может быть исключена.

Круг сообщений в 2004 г. в разделе онкогинекология был достаточно широк. Относительно ранней диагностики и профилактики гинекологического рака остаются актуальными вопросы совершенствования, к сожалению, пока единственного общепризнанного в онкогинекологии скрининга рака шейки матки. Предлагаются методики по одномоментному жидкостному цитологическому исследованию и тестированию HPV реакцией гибридизации второго поколения, однако из-за больших материальных затрат данные программы пока не могут быть предложены для широкого практического применения, особенно в развивающихся странах, где наиболее высокая заболеваемость раком шейки матки. Другим направлением является разработка и испытание профилактических вакцин. Обещающими являются результаты нескольких клинических исследований I, II фаз на волонтерах 15–25-летнего возраста. Для решения вопроса о перспективности такого рода направления планируются клинические исследования III фазы с включением большого числа наблюдений с длительным прослеживанием. Остаются также не решенными вопросы возможного скрининга рака яичника и эндометрия, так как проводимые скрининговые программы в Европе и США далеки от завершения. Основной тенденцией в хирургическом лечении рака шейки и тела матки является более щадящий подход с использованием лапароскопической техники, пионерами которой являются французские хирурги. Для выполнения такого рода операций необходим высокий уровень лапароскопической техники с соблюдением онкогинекологических канонов. Другим направлением в этой области является поиск сигнального лимфатического узла по аналогии с работами при раке молочной железы. Наибольшее число сообщений посвящено лечению распространенного рака яичника. На основании ранее завершенных рандомизированных исследований (GOG111, OV-10, AGO, Dutch/Danish, GOG158) стандартом первой линии химиотерапии остается паклитаксел/карбоплатин. Следующим шагом является изучение возможности включения третьего компонента (гемцитабина или липосомального доксорубина) или последовательных режимов (4 циклов карбоплатин/топотекан или карбоплатин/гемцитабин, далее 4 цикла паклитаксел/карбоплатин), (GOG182-ICON5). Опубликовано пока несколько промежуточных результатов, отмечающих большую токсичность. Значительное число публикаций посвящено оценке эффективности препаратов второй линии химиотерапии рака яичника.

Мы посчитали целесообразным в этой статье выделить для обсуждения только одно событие года, которое было наиболее значимо для практической онкологии. По нашему мнению, это касается изменений в лечебной тактике при ранних стадиях рака яичника, тем более, что данная тема мало освещена в отечественной онкогинекологии.

В 2000 г. были завершены два параллельных международных рандомизированных исследования, результаты которых были подвергнуты многофакторному анализу и активной дискуссии в 2002–2004 г. Данные исследования – АСПОН и ICON1 – касаются оценки эффективности адъювантной химиотерапии при ранних стадиях рака яичника.

Ежегодно более 165 000 женщин заболевают раком яичника, и менее одной трети из которых имеют ранние стадии заболевания. Несмотря на то, что прогноз при локализованном раке яичника лучше, чем при III и IV стадиях, но 10–40% женщин погибают от раннего рака яичника. К ранним стадиям рака яичника в настоящее время принято относить Ia, Ib, Ic и Ia по классификации FIGO 1988 г. В связи со значительными колебаниями в показателях 5-летней выжива-

емости даже при локализованном раке яичника ведется постоянный поиск дополнительных прогностических факторов. Традиционно определение высокого и низкого риска рецидива при ранних стадиях рака яичника базируется на гистологическом типе, степени дифференцировки, состоянии капсулы опухоли, наличии опухолевых клеток в перитонеальной жидкости. *Наиболее благоприятный прогноз у пациенток с Ia G1 опухолью, не светлоклеточного гистотипа, у которых лечение ограничивается только хирургическим вмешательством.* Менее решенным остается вопрос об умеренной степени дифференцировки (G2), которую ряд авторов относят уже к высокому риску. Надо сказать, что оценка степени дифференцировки опухоли во многом остается субъективным признаком, так как в ряде рандомизированных исследований дифференцировка опухоли менялась при центральном патологическом пересмотре. *Таким образом, к группе высокого риска рецидива при раннем раке яичника могут быть отнесены пациентки с Ia G2,3 или светлоклеточным гистотипом; Ib, Ic и IIa стадий с любой дифференцировкой и гистотипом опухоли.* Именно при этих ситуациях рассматривается целесообразность адъювантного лечения после операций. Цель такого рода лечения – контроль за возможными микрометастазами, а, следовательно, снижение частоты рецидивов и повышение выживаемости больных. Не менее важным, при этом, является сохранение хорошего качества жизни для предлагаемой терапии.

В предыдущие десятилетия многие исследования были посвящены вопросам адъювантной терапии, включая тотальное облучения брюшной полости или таза, интраперитонеальное облучение изотопами Au¹⁹⁸ и P³², системную доплатиновую химиотерапию. Однако ни одно из них не продемонстрировало реальных преимуществ по сравнению с контрольными группами наблюдения. Необходимо отметить, что многие из этих исследований исключались в дальнейшем из мета-анализов из-за отсутствия строгой рандомизации, включения пограничных опухолей, несоблюдения полного стадирования, в некоторых случаях включения III стадии с минимальной резидуальной опухолью, а также из-за малого числа наблюдений.

Наиболее значимыми были последующие два рандомизированных исследования: Итальянское GICOG (Gruppo Interregionale Collaborative Oncologica Group) [1]

и Скандинавское NOCOVA (Nordic Cooperative Ovarian Cancer Group) [2], табл.1. В Итальянском исследовании GICOG 83 больные раком яичника Ia и Ib, G2 и 3 были рандомизированы на получающие цисплатин и находящиеся под наблюдением. В обеих группах больные получали паллиативную химиотерапию при рецидивах. Статистические различия были получены по безрецидивной выживаемости в пользу адъювантной терапии, но отсутствовали по общей выживаемости. Исследователи предположили, что последующая паллиативная химиотерапия была более эффективна в группе наблюдения, чем в группе получавших адъювантную химиотерапию. По мнению исследователей, несмотря на малое число наблюдений, полученные результаты свидетельствуют в пользу отсрочки химиотерапии до момента рецидива заболевания. В Скандинавское исследование NOCOVA были включены 162 больные I, G1 с анеуплоидией, G2, 3 и светлоклеточного гистотипа опухоли. Адъювантная химиотерапия включала карбоплатин. В данном исследовании не было получено различий как в безрецидивной, так и общей выживаемости больных. Однако оба исследования не решили проблемы адъювантной химиотерапии при ранних стадиях рака яичника из-за недостаточного числа наблюдений и соблюдения точного стадирования.

Сохраняющаяся неясность в вопросах незамедлительной адъювантной химиотерапии при раке яичника инициировала проведение двух крупномасштабных международных рандомизированных исследований, начатых в 90-х годах прошлого столетия.

В ноябре 1990 г. под эгидой гинекологической группы Европейской организации по изучению и лечению рака (European Organization for Research and Treatment of Cancer – EORTC) стартовало рандомизированное исследование ACTION (Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm), финишировавшее в январе 2000 г. В исследовании были включены 448 пациенток из 40 институтов 10 стран [3]. Практически одномоментно (с августа 1991 г. по январь 2000 г.) было проведено такого же рода исследование ICON1 (International Collaborative Ovarian Neoplasm), включившее 477 пациенток из 84 центров 5 стран (Великобритании, Ирландии, Швейцарии и Италии) [4].

Несмотря на то, что каждое из исследований было достаточно многочисленным, для получения ответов на поставленные вопросы был запланирован мониторинг

Таблица 1
Рандомизированные исследования по адъювантной платиновой химиотерапии при раннем раке яичника до исследований ACTION и ICON1

Исследование	Стадия	Число больных	Число рецидивов	Число смертей	Число рецидивов или смертей/число больных	ОР	БР	О
GICOG [1]	Ia, Ib, G2, 3	83	71	7	7/41	0,48	1,15	0,09
NOCOVA [2]	I, G1, G2, 3	162	46	16	20/81	0,98	0,94	0,9

Примечание. АХТ – адъювантная химиотерапия. n/n больных – число рецидивов или смертей/число больных. ОР – относительный риск. БР – безрецидивная выживаемость. О – общая выживаемость.

независимого комитета, который смог бы дать конфиденциальный анализ объединенных результатов двух исследований. Хотя оба исследования имели одинаковый дизайн (рандомизация на получающих адъювантную химиотерапию и наблюдающихся), были и некоторые различия в критериях включения [5].

В АСТОН были включены пациентки с Ia–Ib,G2–3; Ic–IIa,G1–2–3; I–IIa светлоклеточный тип. В ICON1 клиницисты направляли всех пациенток, преимущественно I–II стадии, для которых значение адъювантной химиотерапии, по их мнению, оставалось неясным. Кроме того, условием АСТОН было выполнение более полного хирургического стадирования. Химиотерапия после операций в АСТОН заключалась в проведении 4 циклов моноили комбинированных платиносодержащих режимов, и пациентки в группе наблюдения получали ту же химиотерапию при рецидивах. В ICON1 использовалась химиотерапия CAP (циклофосфамид, доксорубин, цисплатин) или карбоплатин в монорежиме до 6 циклов, допускались и другие варианты платиносодержащей терапии. Дизайны АСТОН и ICON1 представлены на рис. 1, 2.

Таким образом, для анализа двух исследований АСТОН и ICON1 было включено 925 пациенток из 124 центров 13 стран, 465 из которых получали незамедлительную адъювантную платиносодержащую химиотерапию и 460 – находились под наблюдением. Медиана наблюдения превысила 4 года (59 мес для АСТОН и 51 мес для ICON1). За данный период у 245 пациенток были зафиксированы рецидивы заболевания или смертельные исходы: 112 в АСТОН (25%) и 133 – в ICON1 (28%). По-

гибла 181 пациентка: 78 в АСТОН (17%) и 103 – в ICON1 (22%).

Пятилетняя общая выживаемость в группе адъювантной химиотерапии объединенных двух исследований составила 82%, в группе наблюдения – 74%, различие в 8% (p < 0,008). Пятилетняя безрецидивная выживаемость также была выше в группе адъювантной терапии – 76%, в группе наблюдения – 65%, различие – в 11% (p < 0,001). Преимущества адъювантной химиотерапии отмечались во всех подгруппах (по возрасту, стадиям, гистотипам, клеточной дифференцировке). Анализа с учетом полноты хирургического стадирования не проводилось, так как это не предусматривалось в протоколе ICON1. Индивидуальные результаты исследований были приблизительно идентичными. Для ICON1: 5-летняя общая выживаемость – 79% и 70% соответственно, различие 9% (p < 0,03), 5-летняя безрецидивная выживаемость – 73% и 62% соответственно, различие – 11% (p < 0,01). Для АСТОН: 5-летняя общая выживаемость – 85% и 78% соответственно, различие – 7% (p < 0,1), 5-летняя безрецидивная выживаемость – 76% и 68% соответственно, различие – 8% (p < 0,02) (табл. 2).

Преимущества адъювантной химиотерапии были не столь значимы в АСТОН, особенно это касалось общей выживаемости, где различия были статистически не достоверными. Особенностью протокола АСТОН были более строгие критерии включения ранних стадий рака яичника с условием оптимального стадирования для исключения occultных метастазов. Требования к хирургическому стадированию представлены в табл. 3.

Таблица 2

Результаты международных рандомизированных исследований по адъювантной химиотерапии при раннем раке яичника АСТОН и ICON1

Исследование	Число пациенток	Число пациенток с рецидивом	Общая выживаемость, %		p-значение	p-значение
			5 лет	5 лет		
АСТОН + ICON1 [5]	925	>46	76	65	11	0,008
			82	74	8	0,001
ICON1 [4]	477	51	73	62	11	0,03
			79	70	9	0,01
АСТОН [3]	448	59	85	78	8	0,02
			76	68	7	0,1

Примечание. АХТ – адъювантная химиотерапия.

Таблица 3

Требования к хирургическому стадированию при выполнении гистерэктомии с аднексэктомией при локализованном раке яичника*

Требования	Комментарии
Гистерэктомия с аднексэктомией	Гистерэктомия с аднексэктомией должна выполняться у всех пациенток с локализованным раком яичника, независимо от стадии заболевания, для исключения occultных метастазов.
Системная химиотерапия	Системная химиотерапия должна выполняться у всех пациенток с локализованным раком яичника, независимо от стадии заболевания, для улучшения выживаемости.
Хирургическое стадирование	Хирургическое стадирование должно выполняться у всех пациенток с локализованным раком яичника, независимо от стадии заболевания, для определения объема операции.
Секторная резекция	Секторная резекция должна выполняться у пациенток с локализованным раком яичника, независимо от стадии заболевания, для исключения occultных метастазов.

Примечание. Пациенткам с Ia стадией заболевания при их желании сохранить фертильность может быть выполнена односторонняя аднексэктомия.

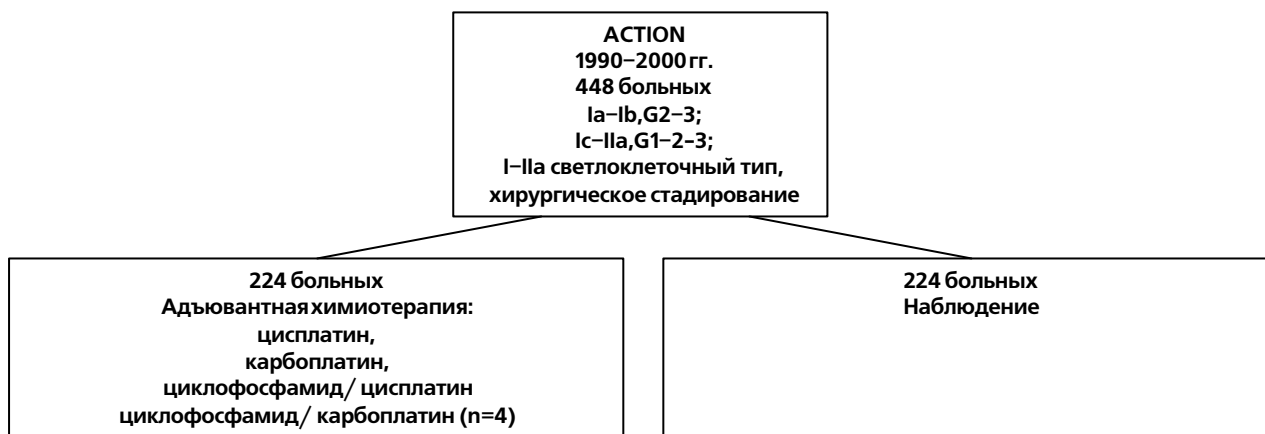


Рис. 1. Дизайн международного рандомизированного исследования по адьювантной химиотерапии при раннем раке яичника ACTION.



Рис. 2. Дизайн международного рандомизированного исследования по адьювантной химиотерапии при раннем раке яичника ICON1.

Однако принципы оптимального стадирования были соблюдены только у 1/3 больных (151 из 448), включенных в ACTION. При однофакторном и многофакторном анализе было установлено, что оптимальное стадирование является независимым прогностическим признаком, помимо клеточной дифференцировки и гистологического типа опухоли (табл. 4).

Общая выживаемость в группе больных с неоптимальным стадированием была хуже, чем в группе с оптимальным хирургическим стадированием (соответственно 79,7% и 88,1%). При углубленном анализе в группе оптимального стадирования не было получено различий в общей и безрецидивной выживаемости с или без адьювантной химиотерапии, тогда как в группе неоптимального стадирования различия были статистически достоверны в пользу адьювантной химиотерапии (табл. 5).

Данное исследование продемонстрировало важность хирургического стадирования при локализованном раке яичника, которое исключает occultные метастазы. При оптимальном стадировании не было получено преимуществ адьювантной химиотерапии, которая оказалась эффективной у больных с неоптимальным стадированием, по-видимому, воздействуя на невыявленные скрытые метастазы. К сожалению, стро-

гие требования к полному хирургическому стадированию выполняются не всеми клиницистами, особенно не онкологами.

Какие же выводы можно сделать по результатам данных двух рандомизированных исследований (ACTION + ICON1) по адьювантной химиотерапии раннего рака яичника с высоким риском рецидива?

Во-первых, адьювантная химиотерапия улучшает общую и безрецидивную выживаемость, следовательно, почти каждая больная должна ее получать. Современное адьювантное лечение включает 4–6 циклов моно- или комбинированной платиновой химиотерапии.

Во-вторых, хирургическое стадирование является важным прогностическим фактором, и при оптимальном стадировании адьювантная химиотерапия может быть исключена.

По результатам данных исследований EORTC планирует следующее исследование, в котором больные с неоптимальным стадированием будут рандомизированы на подвергающиеся рестадированию с последующим наблюдением и получающих адьювантную химиотерапию без рестадирования. В случае получения эквивалентных результатов по выживаемости, вторым важным моментом будет оценка качества жизни.

Таблица 4

Прогностические факторы для раннего рака яичника по данным ACTION

???????	????????????? ??????		????????????? ??????	
	????????????? ????	?	????????????? ????	?
	????? ??????????????			
????????????? ??????????????	2,24 (1,29–3,90)	0,004	1,05 (1,14–3,67)	0,04
????????????? ??????	1,64 (1,05–2,56)	0,003	1,61 (1,03–2,54)	0,03
?????????	1,79 (1,11–2,88)	0,02	1,72 (1,06–2,79)	0,02
	????????????? ??????????????			
????????????? ??????????????	2,06 (1,25–3,39)	0,004	1,96 (1,18–3,26)	0,009
????????????? ??????	1,85 (1,28–2,69)	0,001	1,86 (1,28–2,70)	0,001
?????????	????????????? ??????????????		????????????? ??????????????	

Таблица 5

Результаты ACTION по адьювантной химиотерапии у больных ранним раком яичника с учетом хирургического стадирования

?????????????	?????????/????? ??????		?	?????
	????????????? ??????????????	?????????????		
?????????????	10/76 (13,2%)	8/75 (10,7%)	0,7	18/151 (11,9%)
?????????????	23/148 (15,5%)	37/147 (25,1%)	0,008	50/295 (19,3%)
?	0,8	0,04		0,01
?????	33/224 (14,7%)	24/222 (20,3%)	0,15	57/448 (12,7%)

Примечание. * Событие – рецидив или смерть.

Литература

1. Bolis G, Colombo N, Pecorelli S. et al. Adjuvant treatment for early epithelial ovarian cancer: results of two randomized trials comparing cisplatin to no further treatment or phosphate (32P). GOCOG: Gruppo Interregionale Collaborative Oncologica Group // Ann. Oncol. – 1995. – Vol. 9 – P. 887-893.
2. Trope C, Kaern J, Hogberg T. et al. Randomized study on adjuvant chemotherapy in stage I high-risk ovarian cancer with evaluation DNA-ploidy as prognostic instrument // Ann. Oncol. – 2000. – Vol. 11. – P. 281-288.
3. Trimbos JB, Vergote I, Bolis G. et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer - adjuvant chemotherapy in ovarian neoplasm. Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early-stage ovarian carcinoma: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Adjuvant chemotherapy in ovarian neoplasm trial // J. Natl. Cancer Inst. – 2003. – Vol. 95. – P. 113-125.
4. Colombo N, Guthrie D, Chiari S. et al. International Collaborative Ovarian Neoplasm Trail 1: A Randomized trial of adjuvant chemotherapy in women with early-stage ovarian cancer // J. Natl. Cancer Inst. – 2003. – Vol. 95. – P. 125-130.
5. Trimbos JB, Parmar M, Vergote I. et al. International Collaborative Ovarian Neoplasm Trail 1 and adjuvant chemotherapy in ovarian neoplasm trail: two parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma // J. Natl. Cancer Inst. – 2003. – Vol. 95. – P. 105-112.

Поступила в редакцию 15.02.2005 г.