

*Абдылдаев Т.А., Омурбекова Ч.О.*

**ИНТЕГРАЦИЯ ПАКЛИТАКСЕЛА В ПРОГРАММАХ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЯИЧНИКОВ**

*T.A. Abdyldayev, Ch.O. Omurbekova*

**THE INTEGRATION OF PACLITAXEL IN TREATING OVARIAN CANCER**

УДК: 618.11.-006.6-08

*The combination of paclitaxel and carboplatin was highly effective (a total effect of 71.4% (with 23.8% complete remissions and 47.6% partial remission). Toxicity was the hematologic (leukopenia neutropenia) neurotoxicity that did not lead to cessation of treatment in either case. The combination of paclitaxel cisplatin or carboplatin is recommended as a first and second line of chemotherapy and can be used for outpatient treatment.*

**Key words:** ovarian cancer, chemotherapy, markers.

Комбинация паклитаксела и карбоплатина была высокоэффективной (общий эффект 71,4% (при 23,8% полных ремиссий и 47,6% частичной ремиссий). Дозолимитирующей токсичностью явилась гематологическая (лейкопения и нейтропения) и нейротоксичность, которые не привели к прекращению лечения ни в одном случае. Комбинация паклитаксел + цисплатин или карбоплатин рекомендована в качестве первой и второй линий химиотерапии и может быть использована для амбулаторного лечения.

Системная лекарственная терапия является неотъемлемой составной частью для большинства больных, страдающих раком яичников. Практически только в случае высокодифференцированных опухолей IA, B стадий можно ограничиться оперативным вмешательством, которое обеспечивает 5-летнюю выживаемость, равную 90% и более. При этих же стадиях, но с признаками высокого риска рецидивирования (табл.1), у 30-60% больных после хирургического лечения развиваются рецидивы, что диктует необходимость проведения адъювантной химиотерапии в этой группе пациенток. Начиная с IC стадии, в связи с заведомой нерадикальностью хирургического лечения всем больным показано проведение индукционной химиотерапии [Trimbos JB.,1991.,Thigpen J.T.,1990.,Тюляндин С.А.,2009].

**Таблица 1. Критерии оценки риска рецидивирования у больных раком яичников [ 1 ].**

<b>Низкий риск рецидивирования</b>	<b>Высокий риск рецидивирования</b>
Степень дифференцировки 1 и 2	Степень дифференцировки 3
Капсула интактна	Капсула вовлечена в опухолевый процесс
Отсутствие опухоли на	Наличие опухоли на

наружной поверхности яичника	наружной поверхности яичника
Отрицательный цитологический результат в биоптатах с брюшины	Положительный цитологический результат в биоптатах с брюшины
Асцит отсутствует	Асцит имеется

Говоря о лекарственной терапии рака яичников, нельзя не остановиться на некоторых новых препаратах, среди которых наиболее изученными являются таксаны (доцетаксел и паклитаксел). Эффективность паклитаксела в монорежиме у больных, резистентных к соединениям платины, составляет 24%. При использовании комбинации паклитаксела с цисплатином удается достигнуть общего эффекта у 73-78% больных, при медиане выживаемости 35-38 мес.

Эффективность комбинации паклитаксела с цисплатином и паклитаксела с карбоплатином оказалась одинаковой (73% и 71% соответственно).

При длительном лечении паклитакселом в комбинации с карбоплатином встает практическая проблема, связанная с токсичностью (угнетение кроветворения и нарастающая нейротоксичность). И если угнетение кроветворения можно контролировать с помощью колониестимулирующих факторов роста (КСФ), то нейротоксичность III-IV степени может полностью ограничить применение эффективной химиотерапии [ 2-6].

**Материалы и методы**

В отделении химиотерапии НЦО МЗКР пролечено 21 больных раком яичников.

Химиотерапия проводилась по схеме: Паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> (внутривенная инфузия 1 час) + цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup>- двухчасовая инфузия на фоне водной нагрузки 1600 мл жидкости (5% раствор глюкозы и изотонический раствор NaCl) или карбоплатин AUC=5 ) в один день. Интервал между курсами составлял 3 недели.

Показанием к проведению химиотерапии было: морфологически подтвержденный диагноз, IIB - IV стадия рака яичника, возраст старше 18 лет, общее состояние по шкале EGOС-ВОЗ – не более 2, ожидаемая продолжительность жизни – более 3 месяцев, сохранная функция костного мозга, печени, почек.

Лечение продолжали до прогрессирования болезни или возникновения токсичности, препятст-

вующей дальнейшему лечению. Эффект оценивали по данным УЗИ,КТ, изучением в динамике маркера СА-125. Для оценки эффективности результатов лечения и токсичности были использованы критерии ВОЗ. Эффект оценивали через каждые 2 курса лечения по данным УЗИ/КТ, а токсичность – во время и после каждого курса лечения.

Характеристика больных включает возраст, стадии заболевания по классификации FIGO, морфологию и степень дифференцировки опухоли, общее состояние по шкале ECOG – ВОЗ, маркерный статус и предшествующее хирургическое лечение.

#### Результаты

В исследование были включены 21 больных распространенным раком яичников или рецидивами рака. Средний возраст больных составил 50,8 года (27-73).

Лечебный эффект оценен у всех больных, получивших 86 курсов химиотерапии.

У 10 больных на первом этапе лечения было проведено хирургическое вмешательство в объеме экстирпации матки с придатками и резекции большого сальника (оптимальная циторедукция). Еще четверым пациенткам в других лечебных учреждениях республики на первом этапе была проведена неадекватная операция (удаление яичников или матки без резекции большого сальника). У 7 больных ранее была проведена химиотерапия по

схеме РС без эффекта, у одной по схеме цисплатин +этопозид, двум внутривнутрибрюшинная химиотерапия.

По гистологическому строению 13 больных имели серозную аденокарциному, муцинозная аденокарцинома у 1, малодифференцированная аденокарцинома у 3, еще у 4 не оперированных на первом этапе, диагноз был верифицирован цитологическим данным из асцитической или плевральных жидкостей.

Асцитная форма рака отмечена у 9 (42,9%), а метастатический плеврит был обнаружен у 3 пациенток (16,7%). Метастазы по париетальной и/или висцеральной брюшине диагностированы у 10 (47,6%) больных. Метастатическое поражение печени, подтвержденное объективно по данным УЗИ или КТ, наблюдалось у 3 (9,7%). Метастатическое поражение забрюшинных и паховых лимфатических узлов отмечены у 2 (9,5%) больных. Прорастание или инфильтрация стенок толстой и прямой кишки наблюдались у 2 пациенток.

Таким образом, обширность опухолевого поражения, размеры, степень вовлечения в патологический процесс внутренних органов в целом характеризует группу больных как прогностически крайне неблагоприятную.

Эффективность комбинированного лечения всей группы больных представлена в табл. 2.

Таблица 2. Эффективность режима паклитаксел + цисплатин

Число больных	Полная ремиссия	Частичная ремиссия	Стабилизация	Прогрессирование	Общий эффект
21	5 (23,8%)	10 (47,6%)	3 (14,3%)	3 (14,3%)	15 (71,4%)

Клинический общий эффект (частота полных + частичных ремиссий) составил 71,4%, при 23,8% полных ремиссий и 47,6% частичной ремиссии. Учитывая стабилизацию процесса у 14,3% больных, что по последнему пересмотру эффекта лечения приравнена к частичной ремиссии, контроль роста опухоли равен 85,7%.

Оперативное вмешательство было проведено больным в разные сроки после проведения индукционных курсов химиотерапии. Трём больным выполнена оптимальная циторедукция, а еще 2 субоптимальная циторедукция.

Побочные эффекты комбинации паклитаксел а с карбоплатином оценены у всех больных.

Гематологическая токсичность в виде лейкопении и нейтропении была отмечена у 11 (52,4%) и у 12 (57,1%) больных соответственно, причем IV степень лейкопении и нейтропении появилась у 2 (9,5%) и у 4 (19%) больных соответственно.

Анемия отмечена у 16 (76,2%) случаев, но IV степень анемии наблюдалась у 1 (4,7%). Неглубокая тромбоцитопения, в основном I и II степени, отмечалась у 5 (23,8%) больных.

Гастроинтестинальная токсичность наблюдалась в виде тошноты, рвоты, анорексии и стоматита в основном I и II степени. Тошнота встречалась в

47,6% случаев, рвота III степени была в 4,8%. Диарея III и IV степени была зарегистрирована у 2 (9,5%) больных, а I и II степени у 9 (42,8%) больных. Стоматит I-II степени у 7 (33,3%).

Нефротоксичность была зарегистрирована у 6 (28,5%) больных в основном I-II степени и была проходящей. Коррекции доз цисплатина и карбоплатина не требовалась.

Периферическая нейропатия I-II степени отмечалась у 8 (38%) и III степени только у 1 (4,7%). Нейротоксичность исследуемой комбинации не была тяжелой, никогда не приводила к прекращению лечения.

Всем больным с токсичностью проводилось специальное симптоматическое лечение (при нефротоксичности – дезинтоксикационная терапия, при нейротоксичности – нимотоп, семаккс, трентал и др.) на фоне продолжающейся химиотерапии.

Из других видов токсичности встречались: миалгии/артралгии – у 2 (9,5%), кожная токсичность – у 1 (4,7%) в основном I-II степени.

Алоpecia была зарегистрирована почти у всех больных.

#### Заключение

Комбинация паклитаксела и карбоплатина была высокоэффективной (общий эффект 71,4% (при

23,8% полных ремиссий и 47,6% частичной ремиссий). Учитывая стабилизацию процесса у 14,3% больных, что по последнему пересмотру эффекта лечения приравнена к частичной ремиссии, контроль роста опухоли равен 85,7%. Дозолимитирующей токсичностью явилась гематологическая (лейкопения и нейтропения) и нейротоксичность, которые не привели к прекращению лечения ни в одном случае. Комбинация паклитаксел + цисплатин или карбоплатин рекомендована в качестве первой и второй линий химиотерапии и может быть использована для амбулаторного лечения.

Сегодня послеоперационный прогноз и дальнейшее планирование лечения должны выстраиваться на правильной оценке факторов риска рецидива, что в основном подразумевает биологические свойства опухоли, такие как морфотип, клеточная дифференцировка, ploидность, молекулярные маркеры. При высоком риске рецидива болезни обязательно должна проводиться адьювантная химиотерапия.

Таким образом, приходится соглашаться с мнением многих исследователей о том, что за последние 15 лет не произошло значительной эволюции в лечении рака яичников. Те незначительные успехи, которых удавалось достичь, нивелировались значительной токсичностью и снижением качества

жизни больных. В этой связи с 1996 года новых стандартов терапии предложено не было (Ф.Ф.Урманчеева., 2013). Однако, несмотря на такой пессимизм поиск новых стандартов терапии рака яичников продолжается.

#### Литература:

1. Trimbos J.B., Schueler J.A., van der Burg M., et al. Watch and wait after careful surgical treatment and staging in well-differentiated early ovarian cancer.// *Cancer*.-1991.- Vol. 67.-P. 597-602.
2. Семенов Н.Н. Таксотер: оптимальные режимы применения // *Фарматека* № 18 (33)-2006. С. 1-5.
3. Vasey P.A, et al. Phase III randomized trial of docetaxel carboplatin versus paclitaxel carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma /*J. Natl Cancer Inst.* 2004; 96 (22): 1682-1691.
4. McGuire W.P., Hoskins W.J., Brady M.F. et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N.Engl J Med* 334:1-6, 2007
5. Neijt J.P., du Bois A. Paclitaxel/carboplatin for the initial treatment of advanced ovarian cancer. *Semin Oncol.* 26 (1 Suppl 2): 78-93, 1999
6. Piccart M., Bertelsen K., James K. et al. Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: Three-year results. *J. Natl. Cancer Inst.* 92 (9):699-708, 2010.

Рецензент: д.м.н., профессор Аралбаев Р.Т.