

Абдылдаев Т.А., Омурбекова Ч.О., Аденова Г.А., Саккараева С.Д.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ЯИЧНИКОВ

T.A. Abdylidaev, Ch.O. Omurbekova, G.A. Adenova, S.D. Sakkarava

THE EFFECTIVENESS OF FIRST-LINE THERAPY DISSEMINATED OVARIAN CANCER

УДК: 548/615

В данной статье рассматриваются эффективность первой линии терапии распространенного рака яичников.

This article discusses the effectiveness of first-line therapy disseminated ovarian cancer.

Введение

Рак яичников (РЯ) – чрезвычайно гетерогенное заболевание. Среди них эпителиальный рак яичников (ЭРЯ) составляет до 80-90% злокачественных опухолей яичников. Он занимает 6-е место среди самых распространенных опухолей у женщин и лидирующую позицию по смертности среди опухолей женской репродуктивной системы (Chaudhry K., 2009., Permut-Wey J., 2009). По данным МАИР (Международное агентство по изучению рака) ежегодно в мире регистрируется более 165 тыс. новых случаев рака яичников и более 100 тыс. женщин умирает от этой опухоли [3]. Данная форма рака распространен среди женщин перименопаузального периода; средний возраст при постановке диагноза составляет 54 года. Самая высокая заболеваемость отмечается в развитых странах, таких как США, Канада, а также в европейских странах, в то время заболеваемость в странах Африки и Азии низка. 5-летняя выживаемость для всех стадий ЭРЯ составляет от 35 до 45%. Большинство случаев (70%) заболевания выявляется на поздних стадиях в связи с неспецифической симптоматикой и внутренней локализацией. Симптомы, которые должны насторожить клинициста – это вздутие живота, боли в малом тазу, ранее насыщение, частые мочеиспускания, императивные позывы к мочеиспусканию у женщин в перименопаузальном периоде, при этом симптомы отмечаются в течение 12 и более дней в месяце (3, 4).

Стандартное лечение больных РЯ включает в себя циторедуктивную операцию в объеме экстирпации матки с придатками и резекцию большого сальника и комбинированную лекарственную терапию. Химиотерапия при распространенном раке яичников до сих пор остается непростой задачей. Несмотря на высокую частоту полных ремиссий после максимальной циторедукции и первой линии химиотерапии у большинства больных возникают рецидивы заболевания. Комбинация с включением препаратов платины и таксанов остается схемой выбора в течение последних 15 лет. Однако также у 70% пациенток развиваются рецидивы после

достижений полного клинического эффекта при использовании данной схемы [4- 7].

Материал и методы

В исследование включены 50 больных раком яичников, наблюдавшихся в отделении химиотерапии НЦО МЗКР за период с 2000 по 2010 гг.

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. Средний возраст женщин составил 52,5 года (от 21 до 79 лет). Из 50 первичных больных раком яичника у 14 (28%) была II стадия, (из них II В стадия 14,2%, II С стадия 85,8%), у 28 (56%) III стадия, у 8 (16%) IV стадия заболевания. Следовательно у 72% были диагностированы поздние стадии заболевания. У 32 (64%) больных была обнаружена серозная цистаденокарцинома, муцинозная цистаденокарцинома у 10 (20%), редкие морфологические формы встречались у 16 % пациенток. Степень дифференцировки опухоли была определена у 80% больных: из них высокодифференцированная опухоль была определена у 16%, наиболее часто встречалась умереннодифференцированная опухоль – у 79%; недифференцированная опухоль у 5%.

Метастатический плеврит наблюдался у 11 (22%) больных, чаще односторонний, двусторонний плеврит выявлен у 3 (6%) больных. Асцитная форма рака была диагностирована у 25 (50%) больных. Опухолевое поражение брюшины у 16 (32%) больных. Метастатическое поражение печени, подтвержденное данными УЗИ и КТ у 3 (6%) пациенток, еще у одной прорастание в кишечник. Метастазы в забрюшинные лимфоузлы у 3 больных. На первом этапе оптимальная циторедукция выполнена у 16 (32%) больных, нерадикальные операции у 7 (14%) пациенток.

Обследование и лечение, а также оценка эффективности и токсичности лечения проведена согласно стандартам ВОЗ и критериям CNC-NCIC (Clinical Trial Center National Cancer Institute Canada). При появлении признаков прогрессирования болезни после 2-х курсов терапии пациентки переводились на терапию второй линии, результаты которой будут обсуждены в следующих наших публикациях.

Первая линия химиотерапии проведена по схеме PC:

Циклофосфан по 750 мг/м² в/в в 1-й день

Цисплатин 75 мг² в/в кап. с водной нагрузкой в 1-й день лечения.

Курсы повторялись каждые 3 недели до 6 курсов.

29 больным из-за плохой переносимости цисплатин был заменен на карбоплатин (AUSx5).

Результаты лечения и обсуждение

Всего было проведено 187 курса химиотерапии по схеме РС. В среднем проведено 3,7 курса. Оценка непосредственных результатов лечения показало, то полные ремиссии достигнуты у 10 (20%), частичная ремиссия у 21(42%), стабилизация процесса у 11 (22%), лечение без эффекта или прогрессирование у 8 (16%).

Табл. 1.

Эффективность режима РС

Схема химиотерапии	Число б-ных	Эффективность (ВОЗ)			
		Полная регрессия (%)	Частичная регрессия (%)	Стабилизация (%)	Прогрессирование (%)
Цисплатин /карбоплатин+ циклофосфан	50 (100%)	10 (20%)	21 (42%)	11 (22%)	8 (16%)

Таким образом объективный эффект (частота полных и частичных регрессий) составил 62%. После неоадьювантных курсов химиотерапии по схеме РС 11 (22%) больным удалось выполнить радикальную операцию в объеме надвлагалищной ампутации матки с придатками с резекцией большого сальника. Их них у 8 была асцитная форма заболевания с явлениями канцероматоза. Гистологически в исследуемом материале у 2 выявлены явления выраженного патоморфоза IV степени. У 1 больной операция была нерадикальной. Внутривнутрибрюшинная химиотерапия наряду с системной терапией проведена у 6 пациенток препаратами платины.

Вторая линия химиотерапии (в случае прогрессирования или появлении рецидива болезни) в последующем проведена паклитакселом у 4, гемзаром у 5, этопозидом у 3, двое получили таргетный препарат бевацизумаб в сочетании с паклитаксел + карбоплатин.

Время до прогрессирования в данной группе составила 11 мес., медиана продолжительности жизни 24 мес.

Токсичность режима.

Основным видом токсичности являлась гематологическая в виде умеренной лейкопении, анемии (I-II степень токсичности). Случаев фебрильной нейтропении не отмечено. Тошнота и рвота I-II степени у 59%, III-IV степени у 41%. Нефротоксичность у 12%. Всем больным проводилась сопроводительная терапия (антиеметики, КСФ и др.). Алопеция у 42%. Все побочные эффекты носили обратимой характер.

Заключение.

Следует отметить, что важнейшими этапами лечения распространенного рака яичника являются оперативное вмешательство с максимальной циторедукцией, индукционная химиотерапия и лечение рецидивов заболевания. Хирургическое лечение преследует две цели: установление стадии заболевания и удаление первичной опухоли и максимально возможная резекция ее метастазов. Правильное стадирование болезни позволяет разделить больных на равноценные прогностические группы, определить оптимальную тактику лечения с последующим сравнением эффекта лечение и улучшить отдаленные результаты. Опыт работы с данной категорией отягощенных больных позволяет утверждать, что в связи с заведомо нерадикальным характером циторедуктивной операции всем больным раком яичника Ic - IV стадиями заболевания, выполненными в различных клиниках в дальнейшем показано проведение химиотерапии.

Таким образом, комбинация РС (цисплатин / карбоплатин + циклофосфан) является высокоэффективным режимом лечения больных раком яичников IC –IV стадиями заболевания. Общая эффективность составила 62% (20% полных и 42% частичных ремиссий). Больные, получившие на первом этапе лечения режимы химиотерапии без включения таксанов, должны обязательно получать таксаны во второй линии терапии.

Литература:

1. Абдылдаев Т.А., Гуди М.В., Саккараева С.Д и др. Неоадьювантная химиотерапия в комбинированном лечении больных распространенным раком яичников. Сборник трудов межд.конференции «Современное состояние научных исследований в Кыргызстане». Бишкек,2001 С. 56-59.
2. Abdyl daev T.A., Abdyl daev R.A. Systemic and intraperitoneal chemotherapy in patients with advanced ovarian cancer. 2-nd Congress European Society of Gynecology, Gottingem, Germany.1997.p.46.abstr.15.
3. Goff B.A., Mandel L., Muntz H.G. et al Ovarian carcinoma diagnosis: Results of National Ovarian Cancer Survey 89:2068-2075, 2010
4. Gore M., ten Borrel Huinink W., Carmishael J., et al. Clinical evidence for topotecan-paclitaxel non-cross-resistance in ovarian cancer. J Clin Oncol 19:1893-1900, 2001
5. 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
6. 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
7. 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 Nat. Cancer Inst 92 (9):699-708, 2010.

Рецензент: д.м.н., профессор Белеков Ж.О.