

Омурбекова Ч.О., Абдылдаев Т.А.

**ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО КОМПОНЕНТА В ЛЕЧЕНИИ
 РАКА ЯИЧНИКОВ**

Ch.O. Omurbekova, T.A. Abdyldayev

**EVALUATION OF THE EFFECT OF CHEMOTHERAPEUTIC COMPONENT IN THE
 TREATMENT OF OVARIAN CANCER**

УДК: 616-053.615

Проведена сравнительная оценка различных схем неoadъювантной химиотерапии 89 больных распространенным раком яичников в возрасте от 21 до 79 лет. С целью контроля за клинической эффективностью лечения проведено сопоставление его результатов с данными морфологических исследований и уровнем содержания маркеров (CA-125) в сыворотке крови, с результатами циторедуктивных операций после неoadъювантных курсов химиотерапии и другими методами получения изображения (УЗИ, КТ, МРТ).

Ключевые слова: рак яичников, химиотерапия, маркеры, эффективность, токсичность.

Comparative evaluation of different schemes of neoadjuvant chemotherapy 89 patients with extensive ovarian cancer at the age of 21 to 79 years. With the purpose of monitoring the clinical efficacy of the treatment comparison of its results with the data of morphological studies and the levels of markers (CA-125) in the serum, with the results of cytoreductive surgery after neoadjuvant chemotherapy and other methods of obtaining images (ultrasound, CT, MRI).

Key words: ovarian cancer, chemotherapy, markers, efficacy, toxicity.

В настоящее время рак яичников по-прежнему занимает ведущее место в структуре смертности от онкологических заболеваний. Эти пациенты представляют наиболее тяжелый контингент больных, так как на момент начала лечения у большинства из них имеются выраженные асцит, плеврит, распространенный опухолевый процесс с массивной диссеминацией, иммуносупрессия и опухолевая интоксикация, ухудшающие общий статус и качество жизни больных.

Стандартным лечением данной патологии является комбинация хирургического и химиотерапевтического компонентов. Однако последовательность их применения постоянно обсуждается и является основой разногласий. Многими исследователями предлагается на первом этапе проведение

оперативного вмешательства, на втором – химиотерапия. Преимуществами такой последовательности являются уменьшение массы опухоли, увеличение эффективности химиотерапии, снижение иммуносупрессии и опухолевой интоксикации. В то же время при данном подходе отмечается увеличение частоты интра-и послеоперационных осложнений. Другим подходом является проведение предоперационной терапии, достоинствами которой являются замедление темпов накопления асцита и плеврита, увеличение резектабельности опухоли за счет ее редукции, повышение абластичности хирургического вмешательства вследствие элиминации субклинических очагов, определение индивидуальной чувствительности опухоли к применяемым цитостатикам, прогнозирование клинического течения болезни, улучшение субъективного статуса и качества жизни. Таким образом, поиски путей данных о благоприятном влиянии неoadъювантной терапии на дальнейшее течение болезни требуют проведения исследований для выявления значения предоперационной полихимиотерапии.

Материал и методы исследования:

В основу работы включено ретро и проспективное наблюдение у 89 больных РЯ, получивших химиотерапевтическое лечение по трем схемам химиотерапии. С целью контроля за клинической эффективностью лечения проведено сопоставление его результатов с данными морфологических исследований и уровнем содержания маркеров (CA-125) в сыворотке крови, с результатами циторедуктивных операций после неoadъювантных курсов химиотерапии и другими методами получения изображения (УЗИ, КТ, МРТ). Возраст больных от 21 до 79 лет, средний 52,5 года.

Распределение больных согласно проведенным схемам химиотерапии представлено в таблице 1.

Таблица 1.

Распределение больных по режимам химиотерапии

Группа больных	Кол-во	Схема химиотерапии
I группа (PC)	50 (56,2%)	циклофосфан 600 мг/м ² в/в 1 день, цисплатин 75мг/м ² в/в кап-но 2 день на фоне гидратации
II группа (Гемзар +цисплатин)	29 (32,5%)	гемзар 1000 мг/м ² в/в кап-но 1 и 8 дни, цисплатин 75мг/м ² в/в кап-но 2 день на фоне гидратации
III группа (Паклитаксел + цисплатин).	10 (11,3%)	паклитаксел 175мг/м ² в/в кап-но 1 день, цисплатин 75мг/м ² в/в кап-но 2 день на фоне гидратации
Всего:	89 (100%)	

В зависимости от режима неoadъювантной химиотерапии больные были распределены на 3 группы:

I группа (N-50)- режим PC:

циклофосфан 600 мг/м² в/в 1 день,
цисплатин 75мг/м² в/в кап-но 2 день на фоне гидратации.
Интервал между курсами 21 день.

II группа (N-29)- режим Gem+Pt:

гемзар 1000 мг/м² в/в кап-но 1 и 8 дни,
цисплатин 75мг/м² в/в кап-но 2 день на фоне гидратации.
Интервал между курсами 21 день.

III группа (N-10)- режим Tax+Pt:

паклитаксел 175мг/м² в/в кап-но 1 день,
цисплатин 75мг/м² в/в кап-но 2 день на фоне гидратации/
Интервал между курсами 21 день.

Все пациентки имели морфологически верифицированный диагноз.

Таблица 2.

Распределение по морфологическим формам опухоли.

Группы больных	Гистологическая структура			
	Серозная цистаденокарцинома	Муцинозная цистаденокарцинома	Железистый рак	Недифференцированная карцинома
I группа PC	32	10	5	3
II группа Gem+Pt	21	3	2	3
III группа Tax+Pt	6	2	1	1
Всего	59	15	8	7

Так, серозная цистаденокарцинома у 59 (66,5%), муцинозная цистаденома у 15 (16,8%), недифференцированные формы карцином у 7 (7,8%), железистый рак у 8 (8,9%).

Таблица 3.

Распределение больных по стадиям заболевания

Группы больных	Стадии заболевания				
	I	II	III	IV	Итого
I группа PC	1(1,2%)	13(14,6%)	28(31,4%)	8(9%)	50 (56,2%)
II группа Gem+Pt	1(1,2%)	11(12,3%)	10(11,2%)	7(7,8%)	29 (32,5%)
III группа Tax+Pt	-	4(4,5%)	5(5,6%)	1(1,2%)	10 (11,3%)
Всего	2(2,4%)	28(31,4%)	43(48,2%)	16(18%)	89(100%)

Согласно классификации FIGO I стадия заболевания наблюдалась у 2 больных, II стадию имели 28 (20,4%) III стадию 43 (59,2%) и IV стадия у 16 (20,4%) больных. Из общего числа 69,2% имели асцитную форму заболевания.

Результаты лечения и обсуждение.

Оценка противоопухолевого эффекта проведена (по критериям ВОЗ) у всех больных. Объективный эффект (частота полных и частичных регрессий) составил по всей группе 74,1%, из них полная регрессия достигнута у 20 (22,45%), частичная регрессия у 46 (51,65%). Стабилизация процесса у 18 (20,1%) и прогрессирующее (лечение без эффекта) у 5 (5,8%) больных.

После неоадьювантных курсов химиотерапии 45 (50,6%) больным удалось выполнить радикальную операцию в объеме надвлагалищной ампутации и/или экстирпации матки с придатками и резекцией большого сальника. У 17 пациенток выполнены циторедуктивные операции, что составило (19,1%). У остальных 14 (15,7%) пациенток операция завершилась лапаротомией и биопсией из опухоли. Остальным 13 (14,6%) больным оперативное лечение не проводилось, из-за отсутствия объективного эффекта от проводимой неоадьювантной терапии.

Таблица 4.

Оценка непосредственных результатов лечения

Схема химиотерапии	Число б-х	Эффективность (ВОЗ)			
		Полная регрессия	Частичная регрессия	Стабилизация	Без эффекта
Цисплатин+ Циклофосфан	50(56,2%)	10(11,2%)	28 (31,4%)	10(11,2%)	2 (2,4%)
Гемзар+ цисплатин	29(32,5%)	5(5,6%)	13(14,6%)	8(8,9%)	3(3,4%)
Паклитаксел + цисплатин	10(11,3%)	5 (5,65%)	5 (5,65%)	-	-
Всего	89(100%)	20 (22,45%)	46 (51,65%)	18 (20,1%)	5 (5,8%)

При изучении «удаленного» материала признаки выраженного лечебного патоморфоза отмечены у 31 (34,8%) больных.

Для контроля эффективности проведенного лечения использовался маркер СА-125 в качестве прогностического показателя.

Всем больным до начала лечения определяли уровень СА-125, исходная концентрация СА-125 варьировала от 73 до 1000 Ед/мл (средняя 355Ед/мл).

При изучении динамики изменения СА-125 в сыворотке крови больных было установлено, что в группе больных (N-45), которым удалось провести радикальное хирургическое вмешательство после проведения 2-го курса химиотерапии содержание маркера снизилось до 30-70% от исходного уровня. При этом у больных наблюдалось уменьшение объемов опухолевых масс и асцитической жидкости, отмечалось улучшение общего самочувствия.

В группе больных после выполнения циторедуктивной операции (N-17) и последующей химиотерапией уровень СА-125 так же снизился, однако, темпы его снижения отставали от первой группы. Вероятно, это связано с тем, что объем оперируемой опухоли был больше, чем в первой группе, т.е. приходилось удалять не только первичную опухоль, но и метастатически пораженный большой сальник, матку, а в некоторых случаях - опухолевые инфильтраты.

Мониторинг концентрации СА-125 в сыворотке крови больных после завершения химиотерапии показало, что медиана безрецидивного периода (период

без проявления болезни) среди больных первой группы составила 23±2мес, вторая группа-15,7мес. Минимальный уровень сывороточного СА-125 после комбинированного лечения в обеих группах-2,0 Ед/мл, максимальный уровень-15-20Ед/мл. Длительность стабильного содержания маркера СА-125 в сыворотке крови в пределах 10-15Ед/мл («плато») составила 9±5мес. При стойком повышении концентрации СА-125 более 15Ед/мл в течении последних 2-8мес у больных определялся клинический рецидив, в основном в виде появления опухолевых масс в малом тазу, метастазы в печени, асцитической жидкости, плеврита.

Таким образом, результаты нашего исследования показывают, что определение уровня опухолевого маркера СА-125 у больных до, во время и после лечения являются предиктором продолжительности безрецидивного периода, отражая стабильностью опухолевого процесса в виде «плато» маркера во время мониторинга. Полученные нами экспериментальные данные свидетельствуют о том, что при концентрации СА-125 более 15 Ед/мл для больных правомерна постановка диагноза «маркерный рецидив рака яичников». Если в этот момент не провести курс химиотерапии, то в течении последующих 2-8мес. начинается проявление клинических признаков рецидива заболевания. Поэтому в качестве верхнего предела нормальной концентрации СА-125 в сыворотке крови у больных при ремиссии рака яичников мы рекомендуем использование значения 15 ЕД/мл.

Сроки наблюдения за больными у этой группы составили от 29 нед. до 244 недель. Медиана продолжительности жизни - 60,1 нед.

Из 89 пролеченных больных оценка отдаленных результатов лечения проведена у 72 пациенток, у остальных 17 больных нет сведений. При сравнительной оценке результатов лечения 3-х годичная общая выживаемость оказалась выше во II группе больных 57,1%, получавших химиотерапию в режиме Gem+Pt. Низкий показатель в III группе на первом году наблюдения связан с тем, что в данной группе больных лечение с использованием таксанов было в качестве химиотерапии 2-й линии.

Таблица 5

Токсичность

Гематологические побочные эффекты	
Лейкопения	
Гранулоцитопения	68
Тромбоцитопения	8,5
Негематологические побочные эффекты	
Со стороны ЖКТ	11,9
Со стороны почек	1,7
Ототоксичность	0,8
Перфорация кишечника	0,0

Основным видом токсичности являлась гематологическая (умеренной степени лейкопения, анемия), которая корригировалась введением КСФ. Фебрильная нейтропения не отмечена ни у одной пациентки. Все побочные эффекты носили обратимый характер.

В настоящее время оценивается эффективность химиотерапии частично платиночувствительного рецидива рака яичников. Пациентки, у которых продолжительность бесплатинового интервала варьирует от 6 до 12 мес, классифицируются как частично платиночувствительные и у данной категории больных рекомендуют применять комбинации препаратов платины с гемзаром или паклитакселом.

Таким образом, неoadъювантная химиотерапия распространенного рака яичников была высокоэффективна, что доказано 74,1% полных и частичных регрессий. Больше половины больным 50,6% удалось выполнить радикальную операцию в объеме надвлагалищной ампутации и/или экстирпации матки с придатками и резекцией большого сальника, а признаки выраженного лечебного патоморфоза отмечены у 34,8% больных. Все вышеприведенные данные говорят о том, что при распространенном раке яичников лечение целесообразно начинать с неoadъювантной химиотерапии.

ВЫВОДЫ:

1. При проведении сравнительной оценки различных современных схем неoadъювантной химиотерапии у больных раком яичников установлено, что оптимальным вариантом химиотерапии оказался режим РС (циклофосфан + цисплатин/

карбоплатин) объективный эффект составил 42,6%, соответственно режим (гемзар + цисплатин/карбоплатин) – 20,2%, режим (паклитаксел + цисплатин/карбоплатин)- 16,7%.

2. Неoadъювантная химиотерапия распространенного рака яичников была высокоэффективна, что доказано 74,1% полных и частичных регрессий. Больше половины больным 50,6% удалось выполнить радикальную операцию в объеме надвлагалищной ампутации и/или экстирпации матки с придатками и резекцией большого сальника, а признаки выраженного лечебного патоморфоза отмечены у 34,8% больных. Все вышеприведенные данные говорят о том, что при распространенном раке яичников лечение целесообразно начинать с неoadъювантной химиотерапии.

3. Результаты нашего исследования показывают, что определения уровня опухолевого маркера СА-125 у больных до, во время и после лечения являются предиктором продолжительности безрецидивного периода, отражая стабильностью опухолевого процесса в виде «плато» маркера во время мониторинга. Полученные нами экспериментальные данные свидетельствуют о том, что при концентрации СА-125 более 15 Ед/мл для больных правомерна постановка диагноза «маркерный рецидив рака яичников».

4. На основе проведенного исследования выработаны практические рекомендации по тактике лечения и наблюдению за больными раком яичников в виде алгоритма.

Список литературы

1. *Armstrong D.K., Bundy B.N., Baergen R. et al.* Randomized phase III study of IV paclitaxel and cisplatin vs IV paclitaxel, intraperitoneal (IP) cisplatin, and IP paclitaxel in optimal stage III epithelial ovarian cancer: A Gynecological Oncology Group trial (GOG) 172 (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 21:201a, 2002
2. *du Bois A Quinn M., Thigpen T. et al.* 2004 Consensus statements on the management of ovarian cancer: final document of the 3rd International Gynecologic Cancer Intergroup Ovarian Cancer Consensus Conference (GCIIG OCCC 2004). Annals of Oncology 16 (Supplement 8) viii7-iii12, 2008
3. *European Medicines Agency.* Product Overview. Caelyx European Public Assessment report: Product Information / Scientific discussion 2005; (<http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/caelyx/caelyx.htm>) (5 July 2006, date last accessed)
4. *Fujiwara K., Suzuki S., Yoden E. et al.* Local radiation therapy for localized, relapsed, or refractory ovarian cancer patients with or without symptoms after chemotherapy. Int J Gynecol Cancer 12:250-256, 2002
5. *Goff B.A., Mandel L., Muntz H.G. et al* Ovarian carcinoma diagnosis: Results of National Ovarian Cancer Survey 89:2068-2075, 2010
6. *Gorbunova V., Topchieva S., Besova N.* Phase II trial of oxaliplatin and topotecan as a first line treatment for the patients with advanced ovarian cancer: Preliminary results of a pilot study. J Clin Oncol 23 (16S):483S, 2009
7. *Gore M., ten Borrel Huinink W., Carmishaal J., et al.* Clinical evidence for topotecan-paclitaxel non-cross-

- resistance in ovarian cancer. *J Clin Oncol* 19:1893-1900, 2001
8. *ICON 1 and EORTC-ACTION investigators*: International Collaborative Ovarian Neoplasm Trial 1 and Adjuvant ChemoTherapy In Ovarian Neoplasm Trial: Two Parallel Randomized Phase III Trials of Adjuvant Chemotherapy in Patients With Early-Stage Ovarian Carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 95:105-112, 2009
 9. *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
 10. *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
 11. *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.мед.н., профессор Шаимбетов Б.О.
