

РЕКОМЕНДАЦИИ

УДК 616-006.6-089:618.1

ХИМИОТЕРАПИЯ ОПУХОЛЕЙ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ: ОПРЕДЕЛЕНИЯ И МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

В.Н. ДМИТРИЕВ^{1,2}, Т.П. ГОЛИВЕЦ¹
И.В. СУХОТЕРИН^{1,2}, Б.С. КОВАЛЕНКО¹
И.И. ЗЫБЕНКО²

*¹Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет*

*²Белгородский онкологический
диспансер*

e-mail: vadd@mail.ru

В статье рассмотрены возможности химиотерапевтического лечения злокачественных новообразований женской репродуктивной системы. Представлены методологические аспекты дозирования, частоты курсов и оценки эффективности проводимого лечения.

Ключевые слова: онкология, химиотерапия, опухоли женской репродуктивной системы.

Принципы системного лечения рака. Современные исследования развития рака показали, что в большинстве случаев уже к моменту выявления ранних стадий рака присутствуют микрометастазы. Эта возможность субклинического протекания онкопроцесса обосновывает проведение системной химиотерапии даже при ограниченных процессах [3, 4].

В большинстве случаев химиотерапия включает применение по меньшей мере двух противоопухолевых препаратов в комбинации (полихимиотерапия) [1]. Для предотвращения развития резистентности к химиотерапевтическим препаратам используют лекарственные средства с различным механизмом действия (с тенденцией к взаимному усилению эффекта) и различными токсическими действиями. Во избежание гипертоксичности выбираются препараты разных групп.

Химиотерапия проводится прерывистыми курсами с перерывами, которые позволяют восстанавливаться поврежденным нормальным клеткам и в то же время предотвращают деление опухолевых клеток.

Другая стратегия лечения заключается в использовании химиотерапии в виде длительной инфузии химиопрепаратов [20]. В отличие от прерывистых курсов химиотерапии, эффективность которых зависит от пиковой концентрации химиопрепаратов в плазме, длительное введение химиопрепаратов позволяет достичь более продолжительного воздействия лекарственных средств и поэтому увеличивает вероятность повреждение злокачественных клеток в тех фазах клеточного цикла, в которые они наиболее чувствительны к воздействию данного препарата [13].

Общепринято выбирать химиотерапевтический режим в соответствии с целями и задачами лечебной программы.

Изучение взаимодействий между противоопухолевой фармакодинамикой и клеточным метаболизмом позволяет рационализировать программу химиотерапии. Практически все химиотерапевтические препараты обладают двумя основными характеристиками: они воздействуют на делящиеся клетки и практически не затрагивают остальные клетки. Лечебный эффект, а также токсичность химиопрепаратов зависит от времени воздействия на ткани и органы, терапевтической дозы цитотоксического препарата.

Эффективность проводимого лечения. Существует принципиальная разница

между опухолью, которую возможно оценить с помощью инструментальных методов обследования, и опухолью, в оценке которой используются косвенные признаки. К первой группе относятся опухоли локализаций, доступных для измерения с помощью инструментальных методов. Это позволяет врачу оценить лечебное действие противоопухолевых средств путем повторного измерения размеров опухоли после проведения химиотерапии. Размеры опухолей второй группы не могут быть точно измерены из-за их локализации, например, остеосаркомы с отсутствием мягкотканного компонента. Наблюдение за онкомаркерами в динамике с отсутствием данных о размерах опухоли также относится ко второй группе.

Критерии противоопухолевого эффекта. Полный эффект подразумевает исчезновение всех поражений в момент обследования. Частичный эффект зависит от выбранной шкалы оценки, установленной ВОЗ [3] или RECIST [4], описывает случаи уменьшения размеров опухоли на 30-50%. Стабилизация – уменьшение размеров опухоли меньше 30% или увеличение меньше 20%. Прогрессирование – увеличение размеров опухоли более 20%, либо появление новых очагов поражения.

Другими параметрами, которые характеризуют противоопухолевую терапию, являются:

- 1) медиана продолжительности полной или частичной ремиссии (отсчитывается от даты, когда установлена ремиссия, до даты, когда отмечено прогрессирование болезни);
- 2) время до прогрессирования (период от начала терапии до первых признаков прогрессирования заболевания);
- 3) время от начала терапии до ее остановки (вследствие прогрессирования заболевания, сопутствующих заболеваний, отсутствия эффекта от лечения, непереносимость лечения или смерть);
- 4) общая выживаемость (время от начала терапии до смерти, смены места жительства или выхода из-под наблюдения).

Адьювантная химиотерапия. Проводится после излечения первичного опухолевого очага хирургическим или лучевым методом. Задача адьювантной химиотерапии заключается в лечении субклинических форм болезни или микрометастазов опухоли.

Обоснование для проведения адьювантной химиотерапии заключается в том, что большая часть смертности от онкологических заболеваний обусловлена рецидивом опухоли при наличии чувствительности к химиопрепаратам у опухолевых клеток.

Рак молочной железы является эталоном химиотерапевтического эффекта, при котором проведение данного вида лечения приводит к снижению риска рецидива на 18-40% и увеличению общей выживаемости на 10-35% [1]. Ранние стадии рака яичников также являются примером использования адьювантной химиотерапии.

Неoadьювантная химиотерапия. Использование неoadьювантной химиотерапии в качестве первого этапа лечения показано больным с неоперабельными формами с целью уменьшения объемов опухоли для выполнения вторым этапом радикальной операции.

Изначально неoadьювантная химиотерапия применялась у больных с местно распространенным раком молочной железы из-за невозможности выполнить радикальную операцию. Внедрение данного вида химиотерапии позволило увеличить общую выживаемость, особенно у больных с инфильтративными формами рака молочной железы, где пятилетняя общая выживаемость была меньше 4%, до 20-70%.

В настоящее время, основываясь на данных крупных клинических рандомизированных исследований, ее терапевтический эффект может быть использован в лечении начальных форм рака молочной железы.

Неoadьювантная химиотерапия предоставляет возможность определения *in vitro* чувствительности опухоли к химиопрепаратам. В то же время она имеет ряд ограничений, включающих возможное развитие резистентности опухоли, трудности в правильном стадировании опухолевого процесса.

Рак шейки матки является одним из примеров эффективности неoadьювантной химиотерапии. Клинические исследования проведения первым этапом химиотерапии, последующей гамматерапией в радикальных дозах показали преимущество (в плане выживаемости пациентов) данной схемы над применением изолированной гамма-терапии. Предположительно этот эффект может быть обусловлен наличием резистентных клонов

клеток опухоли, что снижает эффективность гамматерапии. Применение неoadъювантной химиотерапии перед хирургическим лечением позволяет получить лучший лечебный эффект по сравнению с химиолучевым методом лечения [2].

Продолжительность индукционной химиотерапии у пациентов с распространенной стадией заболевания зависит от выраженности лечебного эффекта и преследуемых целей.

Если лечение носит симптоматический характер, то количество курсов химиотерапии должно быть достаточным для устранения симптомов заболевания, при этом оно не должно вызывать токсического воздействия, ухудшающего качество жизни пациента. Данный подход требует пристального клинического наблюдения с отслеживанием симптомов заболевания и мониторингом токсичности.

Примерно у половины больных с раком яичников на поздних стадиях заболевания возможно проведение оптимальных циторедуктивных операций. Пациенты, которым выполнены субоптимальные циторедуктивные операции, имеют низкий ответ на проводимую химиотерапию, что существенно влияет на прогноз. В этих случаях рекомендовано проводить повторные циторедуктивные операции, целью которых является удаление наибольшего количества опухолевой ткани и достижение полного ответа на химиотерапию.

Консолидирующее лечение. Этот термин используется в тех случаях, в которых был получен полный ответ на адъювантную химиотерапию, и дальнейшее лечение преследует цель закрепить клинический результат, чтобы увеличить продолжительность безрецидивного периода и улучшить выживаемость.

Рак яичников – один из классических примеров для этого вида лечения, так как для данного типа опухоли характерен не только высокий ответ на проводимое химиотерапевтическое лечение, но и частые рецидивы болезни. Для консолидации ремиссии при раке яичников были предложены разные подходы: тотальная лучевая терапия брюшной полости, интраперитонеальная химиотерапия, высокодозная химиотерапия и т. д. Другие стратегии с целями консолидации для этой опухоли включают увеличение курсов химиотерапии. Эффективность терапии консолидации остается спорной.

Параллельная химиотерапия. Под термином «параллельная химиотерапия» подразумевают радиосенсибилизирующий эффект химиотерапии при использовании ее во время лучевой терапии. Эффективность параллельной химиотерапии и лучевой терапии в лечении рака шейки матки была доказана в конце 1990-х гг., когда на основании данных целого ряда рандомизированных исследований у больных со стадией IB₂, или выше (II-IV) при использовании химиотерапии во время лучевой терапии выживаемость была выше по сравнению с пациентами, получавшими только стандартную лучевую терапию [6].

Обоснованием для применения указанной методики лечения служат ограничения, накладываемые тканями малого таза, не позволяющие повышать дозу гамма-терапии при облучении опухоли вследствие ее выраженного токсического воздействия. Также имеет место радиосенсибилизирующий синергизм некоторых противоопухолевых средств.

В целом результаты данных рандомизированных исследований продемонстрировали увеличение безрецидивного периода и сокращение смертности в группе больных раком шейки матки, получающих химио-лучевое лечение, особенно при использовании схем с цисплатином.

Чередование различных химиопрепаратов. Этот термин определяет чередование и последовательное использование комбинации различного химиотерапевтического лечения (обычно два), например, методики лечения А и В, примененный согласно графику А-В-А-В, и т. д.

Последовательные режимы химиотерапии предусматривают использование разных химиопрепаратов с различным механизмом воздействия на опухоль. Введение препаратов осуществляют с перерывами, необходимыми для того, чтобы избежать резкое увеличение токсичности используемой схемы, например, последовательная химиотерапия для препаратов А, В, и С – А-В-С. Первый опыт использования подобных схем для лечения рака молочной железы описан Bonadonna и соавторами [7]. Эти авторы провели клиническое испытание, в котором эффективность четырех курсов доксорубина гидрохлорида, с последующими восемью курсами циклофосфана, метотрексата, и фторурацила (CMF) (в последовательном режиме) сравнивалась с двумя курсами CMF, чередуемыми с одним курсом доксорубина до достижения в общей сложности 12 курсов (в переменном режиме). Последовательная химиотерапия с доксорубином, сопровождаемым CMF,

показала лучшие клинические результаты по сравнению с переменным использованием химиопрепаратов или с классическим CMF.

Во многих случаях при распространенном процессе назначается паллиативная химиотерапия, при которой активно обсуждается целесообразность применения монокимиотерапии, основным преимуществом которой является относительно низкая токсичность по сравнению с курсами полихимиотерапии. Как пример можно рассмотреть химиотерапию при раке молочной железы, при которой используется несколько химиопрепаратов. Один подход предполагает проведение монокимиотерапии для индукции (первая линия), а при неэффективности смена химиопрепарата (лечение второй линии), и т. д. Эту стратегию называют последовательной программой. Другой возможный подход включает лечение первой линии с двумя или тремя химиопрепаратами, с эффектом усиления, что влечет за собой также увеличение числа побочных реакций и сопровождается негативным воздействием на качество жизни пациента. В табл. 1 показываются преимущества и недостатки параллельных и последовательных режимов химиотерапии.

Таблица 1

Преимущества и недостатки параллельных и последовательных режимов химиотерапии

Параллельная химиотерапия	Последовательная химиотерапия
Более высокая вероятность ответа	Более низкая вероятность ответа
Более длительное время к прогрессии	Более короткое время к прогрессии
Избегает механизмов устойчивости опухоли	Эквивалентная медиана выживаемости?
Вызывает большое количество неблагоприятных эффектов	Меньше токсических эффектов на организм

Методологические аспекты дозирования препаратов.

Эффективность дозы химиопрепарата. В 1980-х гг. Frei и Canellos [8] показали, что увеличение дозы химиопрепаратов вызывало логарифмическое увеличение цитотоксического эффекта. Эта экспериментальная теория была подтверждена в клинической практике Hryniuk W, Levine MN [9] при использовании адьювантной химиотерапии при раке молочной железы 2-й стадии.

В 1990-х гг. появление гемостимулирующих препаратов позволило клинически провести курсы высокодозной химиотерапии при различных солидных опухолях, включая рак молочной железы и опухоли яичников. Хотя обсуждение результатов этих исследований выходит за пределы данной статьи, была доказана неэффективность режимов высокодозной химиотерапии в большинстве солидных опухолей. Полученные результаты были обусловлены феноменом клеточной гипоксии и механизмами клеточной устойчивости.

Методические указания по проведению химиотерапии при раке гениталий. Большинство опухолей гениталий исходит из эпителиальных тканей, они являются чувствительными к цитотоксическим препаратам. За последние 20 лет было проведено огромное количество клинических исследований по изучению монокимиотерапии, полихимиотерапии в качестве неадьювантного, паллиативного лечения. Несмотря на это, до сих пор остаются предметом обсуждений вопросы дозирования, частоты курсов химиотерапии.

Паклитаксел при раке яичников. Табл. 2 обобщает данные рандомизированных исследований по применению паклитаксела в дозах 135, 175, 250 мг/кв. м, длительность инфузии – 3 ч, 24 ч, время проведения – еженедельно, каждые 3 или 4 недели.

Паклитаксел в дозе 175 мг/м² с трехчасовой инфузией с введением химиопрепарата каждые 3 недели в монорежиме или в комбинации с другими химиопрепаратами может быть взят за стандарт лечения. Суточная инфузия паклитаксела в той же дозе усиливает миелотоксический эффект. В то же время, трехчасовая инфузия обладает большей нейротоксичностью, и, следовательно, больные, получающие такое лечение, должны находиться под наблюдением.

На основании данных ограниченного количества исследований можно сказать, что еженедельное введение паклитаксела не увеличивает безрецидивную и общую



выживаемость, но требует более частых госпитализаций и гормональной терапии. Но данная схема имеет преимущества в меньшей гематологической токсичности и в большей дозной эффективности.

Хотя лечение паклитакселом у пациентов с полным регрессом опухоли, получавших неоадьювантную терапию, приводит к увеличению безрецидивной выживаемости, оно не может быть рекомендовано в качестве стандарта, так как не приводит к увеличению общей продолжительности жизни и часто вызывает периферическую нейропатию.

Таблица 2

**Исследования по сравнению путей введения доз
и режимов химиотерапии паклитакселом**

Автор	Дизайн исследования (общее кол-во пациентов)	Предшествующее лечение	Способ введения, доза (мг/кв.м), интервал между введениями химиопрепаратов	Результаты	Комментарии
1	2	3	4	5	6
Rosenberg et al 2002 [10]	Рандомизированное (208)	Адьювантная химиотерапия платиновыми производными	Внутривенный В группе А доза составляла 78 мг/кв.м при еженедельном введении, в группе В – 73 мг/кв.м при введении каждые 3 недели	Одинаковая чувствительность опухоли к химиотерапии, безрецидивная выживаемость и общая выживаемость. В группе А меньше токсических проявлений	Гематологическая и негематологическая токсичность 3 и 4 степени чаще встречалась в группе В
De Jongh et al 2002 [11]	Рандомизированное I/II фазы (49)	Химиотерапия при рецидиве после лечения платиновыми производными (21) или платина-резистентного заболевания (25)	Внутривенный. Цисплатин (70 мг/кв. м) еженедельно + 3-часовая инфузия паклитаксела ежемесячно с суммарной дозой 225 мг/кв.м в сравнении с 3-часовой еженедельной инфузией паклитаксела с суммарной дозой до 100	Нет различий в безрецидивной выживаемости и общей выживаемости в исследуемых группах	Миелосупрессия, почечная нейротоксичность зависели от накопительной дозы препарата и не зависели от величины дозы, применяемой на курс химиотерапии
Omura et al 2003 [12]	Исследование III фазы (271)	В анамнезе не более одного курса платиновыми производными, отсутствие лечения таксанами	Внутривенный. Суточная инфузия паклитаксела в дозе 135, 175 и 250 мг/кв. м, всего 6 курсов	Ответ на проводимое лечение паклитакселом в дозе 250 мг/кв. м (у 36 % больных) был существенно выше, чем у получающих в дозе 175 мг/кв. м (у 27 %)	Относительно небольшое количество пациентов, которые были платиночувствительными, не продемонстрировали дозозависимый эффект (48 % для дозы 175 мг и 36 % для дозы 250 мг)



Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5	6
Eisenhauer et al 1994 [13]	Рандомизированное (407) (382 проанализированных)	Химиотерапия на основе платиновых производных	Внутривенный. Сравнение эффективности разных доз паклитаксела (175 и 135) и двух режимов инфузии (3-часовая и суточная)	Одинаковый ответ на проводимую терапию и общая выживаемость. Безрецидивная выживаемость была значительно выше в группе с высокой дозой	Значительно более частая нейтропения при суточной инфузии паклитаксела.
Bolis et al 2004 [14]	Исследований III фазы (502)	Пациенты с прогрессирующим болезнью после первичного хирургического лечения с остаточной опухолью	Внутривенный. В течение 3 ч Карбоплатин (AUC 6) + паклитаксел (175) в сравнении с паклитакселом (225)	Различие в уровне ответа на проводимую химиотерапию и трехлетней общей выживаемости статистически не достоверны	
Markman et al [15]	Фаза III (277) (262 проанализированных случаев)	Полный ответ на стандартную химиотерапию на основе паклитаксела или производных платины	Внутривенный В течение 3 ч Паклитаксел (175) каждые 28 дней, 3 курса (группа А) Паклитаксел (175) каждые 28 дней, 12 курсов (группа В)	Отсутствует разница в общей выживаемости. В группе В более длительный безрецидивный период (28 месяцев против 21)	Лечение значительно чаще осложнялось нейропатией в группе В

Цисплатин в лечении рака яичников.

Цисплатин в настоящее время используется меньше при раке яичников, так как его заменяют карбоплатином из-за меньшей токсичности, удобства применения и такой же эффективности последнего.

В табл. 3 представлены результаты эффективности лечения цисплатином (в зависимости от дозы, путей введения – внутривенный или внутривенный, режим введения – еженедельный или раз в три недели).

Таблица 3

Избранные исследования по сравнению путей введения доз и режимов химиотерапии цисплатином

Автор	Дизайн исследования (общее кол-во пациентов)	Предшествующее лечение	Способ введения, доза (мг/кв.м), интервал между введением химиопрепаратов	Результаты	Комментарии
1	2	3	4	5	6
Kaye et al 1996 [16]	Исследование III фазы (159)	Хирургическое	Внутривенный 4-часовая инфузия Циклофосфан (750) + цисплатин (50) по сравнению с цисплатин (100) каждые 3 недели, 6 курсов химиотерапии	Общая 5-летняя выживаемость была статистически достоверна для группы с высокодозной химиотерапией (P=0,043), что отражало задержку прогрессии опухоли, а не полное излечение от рака	Значительно более частые нейротоксичные и ототоксичные эффекты в течение 3-4 лет последующего наблюдения в группе с высокодозной химиотерапией. Авторами рекомендована доза цисплатина 75 мг/м ²



Продолжение табл. 3

1	2	3	4	5	6
Conte et al 1996 [17]	Рандомизированное (145)	Хирургическое	Внутривенное введение. Эпидоксорубин (60) + циклофосфан (600)+ цисплатин (50) по сравнению с цисплатином (100) каждые 4 недели, 6 курсов	Нет статистически достоверных различий в уровне ответа на проводимую химиотерапию, медианобезрецидивной и общей выживаемости	Высокие дозы цисплатина проявлялись значительной токсичностью
McGuire et al 1995 [18]	Рандомизированное (485)	Хирургическое (остаточная опухоль больше 1 см)	Внутривенный. Циклофосфан (500) + цисплатин (50) (группа А) по сравнению с циклофосфан (1000) + цисплатин (100) (группа В) каждые 3 недели, 8 курсов (группа А), 4 курса (группа В)	Одинаковый уровень ответа на химиотерапию, безрецидивная общая выживаемость	Значительно большая токсичность в группе с высокодозной химиотерапией
Bella et al 1994 [19]	(101)	Неизвестно	Внутривенный. Цисплатин (100) каждые 3 недели, 6 курсов; Цисплатин (100) еженедельно, 2 курса с еженедельным введением в течение 3 недель разделенных 5-недельным перерывом Последовательно применение в обеих группах 4 циклов доксорубина и циклофосфана	Медианы выживаемости были одинаковы в течение первых 2 лет, но затем увеличилась в группе с еженедельным введением химиопрепаратов (3 и 8 лет соответственно)	Значительно более частая ототоксичность при еженедельном режиме введения
Alberts et al 1996 [20]	Фаза III (546 проанализированных случаев)	Хирургическое (размер остаточной опухоли меньше или равен 2 см)	Внутривенный и внутривенный. Циклофосфан (600) в/в + цисплатин (100 в/в) (группа А), циклофосфан (600) в/в + цисплатин (100) внутривенно Каждые 3 недели, 6 курсов	Увеличение медианы выживаемости в группе с внутривенным введением препарата	Ототоксический, нейротоксический эффект 2, 3 степени и нейтропения более часто встречаются при внутривенном введении цисплатина
Gadducci et al 2000 [21]	Рандомизированное (113)	Хирургическое Остаточная опухоль меньше 2 см	Внутривенный и внутривенный. Циклофосфан (600) в/в + доксорубин (60) в/в + цисплатин (50) в/в по сравнению с цисплатином (50) внутривенно Каждые 4 недели, 6 курсов	Нет статистически достоверных различий в уровне ответа на химиотерапию, токсичностью, безрецидивной и общей выживаемостью	Исследование не достигло необходимых размеров групп

Имеется небольшое различие в долгосрочной выживаемости между высокодозным режимом цисплатина (100 мг/м²), при котором отмечалось более высокая нейротоксичность и ототоксичность, в сравнении с дозой 50 мг/м². Поэтому цисплатин в дозе 75 мг/м². М каждые три недели в монорежиме или в комбинации с другими препаратами может быть выбран в качестве оптимального баланса между противоопухолевой активностью и токсичностью. Имеющиеся данные о еженедельных схемах применения цисплатина не позволяют давать конкретных рекомендаций.

Внутрибрюшинное введение цисплатина продемонстрировало положительные результаты у пациентов с минимальной остаточной опухолью, но данная процедура затруднительна для введения в широкую клиническую практику.

Карбоплатин в лечении рака яичников.

Доза карбоплатина обычно вычисляется по площади поверхности тела или, более часто, методом AUC.

По данным исследования Gore et al 1998 [22], обе схемы терапии карбоплатином, использующей 6 циклов (AUC 6) и 4 цикла (AUC 12), были одинаково эффективны со статистически достоверным увеличением токсичности во второй группе. Таким образом, карбоплатин (AUC 6) может быть рекомендован в качестве стандарта для лечения рака яичников. Недостаточно данных для оценки применения карбоплатина с AUC меньше 6 при раке яичников, хотя у ослабленных пациентов и у больных с высоким риском токсичности доза карбоплатина должна быть уменьшена (AUC 4 или 5).

В клиническом исследовании Murphy et al [23] карбоплатин 300 мг/м² показал большую эффективность, чем 150 мг/м², но в настоящий момент не имеется данных об использовании более высоких доз карбоплатина, вычисленных на основании площади поверхности тела.

Другие цитотоксические препараты в лечении рака яичников. Топотекан 1,5 мг/м²/день в течение 5 дней может быть взят за стандарт при распространенном раке яичников. Для данной группы больных в качестве альтернативного режима химиотерапии может быть применен оральный прием топотекана. Доксорубицин в дозе 50 мг/м² каждые 4 недели также может быть признан стандартом химиотерапии.

Оральный прием этопозида обладает противоопухолевой активностью при рецидивах рака яичников, но имеются большие различия в чувствительности опухоли. Больные, получающие данный вид лечения, должны наблюдаться на предмет миелосуппрессии, степень выраженности которой зависит от различной фармакокинетической биодоступности препарата у разных больных.

В ретроспективном исследовании Гордон [24] показал статистически значимое увеличение выживаемости в группе пациентов с платиночувствительными опухолями яичников, получающих доксорубицин, и также статистически недостоверное увеличение выживаемости в группе больных с платинорезистентными опухолями яичников, получающих топотекан. Доксетаксел в дозе 75 мг/м² был одинаково эффективен по сравнению с паклитакселом в дозе 175 мг/м² при использовании их в комбинации с карбоплатином, но обладал другой токсичностью (вызывал большую миелосуппессию и меньшую нейротоксичность по сравнению с паклитакселом).

Другие схемы для лечения рака яичников. Основываясь на имеющихся данных ICON3 2002 [25], GOG 132 [26], комбинация карбоплатина и таксана может быть использована в качестве стандарта лечения с одинаковой эффективностью и меньшей токсичностью, чем при использовании схемы с цисплатином и паклитакселом.

Использование карбоплатина в монорежиме является альтернативным вариантом лечения для пациентов с высоким риском развития паклитаксел-индуцированной нейротоксичности или неспособностью перенести комбинированную химиотерапию.

Использование эпирубицина в комбинации с карбоплатином и таксанами находится в процессе клинического изучения, но, вероятно, имеет большую токсичность. Другие комбинации новых цитотоксических препаратов, таких как топотекан, липосомальный доксорубицин, гемцитабин, находятся в процессе клинического исследования. Основываясь на последних данных, комбинации на основании карбоплатина (с липосомальным доксорубицином или гемцитабином, или паклитакселом) показаны в группе пациентов с платино-чувствительными опухолями.



Режимы химиотерапии при раке шейки матки. За последние 30 лет различные цитотоксические препараты исследовались на предмет противоопухолевой активности в лечении плоскоклеточного рака шейки матки. Одним из наиболее эффективных препаратов остается цисплатин, хотя его влияние на выживаемость незначительно. Другие препараты, такие как топотекан и ифосфамид, также продемонстрировали противоопухолевую активность в клинических исследованиях.

Результаты проведенных исследований показывают, что цисплатин в монорежиме легче переносится больными, а применение комбинации увеличивает ответ на химиотерапию. Были получены данные первого рандомизированного исследования Long HJ 2005 [27], указывающие на увеличение общей выживаемости при использовании комбинации цисплатина и топотекана по сравнению с изолированным применением цисплатина. Увеличение выживаемости было незначительным, а токсичность увеличивалась в несколько раз.

Схемы, использующие комбинацию гемцитабина и цисплатина, на ранних стадиях болезни многообещающи, но достоверных данных, подтверждающих их эффективность, на настоящий момент нет. Поэтому цисплатин в дозе 50 мг/кв.м внутривенно каждые 3 недели является стандартом в лечении распространенного рака шейки матки.

Для пациентов с местнораспространенными ранними стадиями заболевания раком шейки матки в качестве радиомодифицирующей химиотерапии показано введение цисплатина в дозе 40 мг/24ч.е.м еженедельно в течение 6 недель лучевой терапии, что является стандартом во многих клиниках.

Схема химиотерапии при раке тела матки. Цитотоксическая терапия при распространенном или рецидивном раке тела матки менее изучена, чем гормонотерапия. Имеется несколько исследований 2-й фазы, которая указывает на значительную активность химиотерапевтических препаратов, таких как доксорубин, цисплатин и паклитаксел. Комбинация доксорубина и цисплатина увеличивает токсичность Trigen et al 1993 [28], но также повышает ответ на проводимую терапию и имеет небольшое преимущество в общей выживаемости перед монокимиотерапией перед доксорубином. Данная схема может быть использована в качестве стандарта для пациентов с удовлетворительным состоянием здоровья. Цисплатин может быть заменен карбоплатином, но окончательных данных об эффективности данной схемы нет.

Комбинация паклитаксела и производных платины демонстрирует хорошую противоопухолевую активность, но их токсичность (нейросупрессия, нейротоксичность) значительна. Когда к используемой схеме добавляется доксорубин (цисплатин+паклитаксел), ответ на проводимую терапию возрастает, но также повышается токсичность.

Частота повторения курсов химиотерапии. Сокращение интервалов между курсами химиотерапии устраняет фракцию растущих опухолевых клеток и позволяет уменьшить объем остаточной опухоли.

Уменьшение интервалов между курсами основано на сокращении классического 3-недельного к еженедельным или 2-недельным интервалам, частично с использованием гематологических факторов роста, чтобы обеспечить восстановление гранулоцитов. В исследовании CALGB 9741 [29] была продемонстрирована эффективность сокращения интервалов между курсами химиотерапии в лечении рака молочной железы, с использованием параллельных и последовательных схем.

Резюме. Рассмотренные в данной статье различные аспекты проведения химиотерапии у онкологических больных свидетельствуют о ее важности с учетом специфических целей, которые она преследует.

Необходимо подчеркнуть, что эффективность химиотерапевтического режима зависит от нескольких факторов:

- 1) выбора цитостатических препаратов согласно чувствительности опухоли;
- 2) дозы химиопрепаратов;
- 3) частоты повторения курсов;
- 4) синергизма комбинации препаратов;
- 5) острого, подострого или хронического профиля токсичности;
- 6) взаимосвязи с другими лечебными воздействиями, включенными в полную программу лечения.

Литература

1. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials // *Lancet*. – 1998. – Vol. 352, is. 9132. – P. 930-942.
2. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 21 randomised trials // *Eur. J. Cancer*. – 2003. – Vol. 39, is. 17. – P. 2470-2486.
3. WHO handbook for reporting results of cancer treatment / World Health Organization. – Offset publication. – Geneva, Switzerland, 1979. – № 48. – 45 p.
4. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors / P. Therasse, S.G. Arbuck, E.A. Eisenhauer [et al.] // *J. Natl. Cancer. Inst.* – 2000. – Vol. 92, is. 3. – P. 205-216.
5. Advanced epithelial ovarian cancer: 1998 consensus statements / J.S. Berek, K. Bertelsen, A. du Bois [et al.] // *Ann. Oncol.* – 1999. – Vol. 10, suppl. 1. – P. 87-92.
6. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis / J.A. Green, J.M. Kirwan, J.F. Tierney [et al.] // *Lancet*. – 2001. – Vol. 358, is. 9284. – P. 781-786.
7. Bonadonna, G. Sequential or alternating doxorubicin and CMF regimens in breast cancer with more than three positive nodes: ten-year results / G. Bonadonna, M. Zambetti, P. Valagussa // *JAMA*. – 1995. – Vol. 273, is. 7. – P. 542-547.
8. Frei, E. 3rd. Dose: a critical factor in cancer chemotherapy / E. Frei, G.P. Canellos // *Am. J. Med.* – 1980. – Vol. 69, is. 4. – P. 585-594.
9. Hryniuk, W. Analysis of dose intensity for adjuvant chemotherapy trials in stage II breast cancer / W. Hryniuk, M.N. Levine // *J. Clin. Oncol.* – 1986. – Vol. 4, is. 8. – P. 1162-1170.
10. Randomized trial of single agent paclitaxel given weekly versus every three weeks and with peroral versus intravenous steroid premedication to patients with ovarian cancer previously treated with platinum / P. Rosenberg, H. Andersson, K. Boman [et al.] // *Acta Oncol.* – 2002. – Vol. 41, № 5. – P. 418-424.
11. Dose-dense cisplatin/paclitaxel: a well-tolerated and highly effective chemotherapeutic regimen in patients with advanced ovarian cancer / F.E. de Jongh, R. de Wit, J. Verweij [et al.] // *Eur. J. Cancer*. – 2002. – Vol. 38, is. 15. – P. 2005-2013.
12. Phase III trial of paclitaxel at two dose levels, the higher dose accompanied by filgrastim at two dose levels in platinum-pretreated epithelial ovarian cancer: an intergroup study / G.A. Omura, M.F. Brady, K.Y. Look [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol. 21, is. 15. – P. 2843-2848.
13. European-Canadian randomized trial of paclitaxel in relapsed ovarian cancer: high-dose versus low-dose and long versus short infusion / E. Eisenhauer, W.W. ten Bokkel Huinink, K.D. Swenerton [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 1994. – Vol. 12, is. 12. – P. 2654-2666.
14. Paclitaxel 175 or 225 mg per meters squared with carboplatin in advanced ovarian cancer: a randomized trial / G. Bolis, G. Scarfone, G. Polverino [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2004. – Vol. 22, is. 4. – P. 686-690.
15. Phase III randomized trial of 12 versus 3 months of maintenance paclitaxel in patients with advanced ovarian cancer after complete response to platinum and paclitaxel-based chemotherapy: a Southwest Oncology Group and Gynaecology Oncology Group trial / M. Markman, P.Y. Liu, S. Wilszinski [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol. 21, is. 13. – P. 2460-2465.
16. Mature results of a randomized trial of two doses of cisplatin for the treatment of ovarian cancer / S.B. Kaye, J. Paul, J. Cassidy // *J. Clin. Oncol.* – 1996. – Vol. 14, is. 7. – P. 2113-2119.
17. High-dose versus low-dose cisplatin in combination with cyclophosphamide and epidoxorubicin in suboptimal ovarian cancer: a randomized study of the Gruppo Oncologico Nord-Ovest / P.F. Conte, M. Bruzzone, F. Carnino [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 1996. – Vol. 14, is. 2. – P. 351-356.
18. Assessment of dose-intensive therapy in suboptimally debulked ovarian cancer: a Gynaecologic Oncology Group study / W.P. McGuire, W.J. Hoskins, M.F. Brady [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 1995. – Vol. 13, is. 7. – P. 1589-1599.
19. Mature results of a prospective randomized trial comparing two different dose-intensity regimens of cisplatin in advanced ovarian carcinoma / M. Bella, G. Cocconi, R. Lottici [et al.] // *Ann. Oncol.* 1994. – Vol. 5, is. 8. – P. 2.
20. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer / D.S. Alberts, P.Y. Liu, E.V. Hannigan [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 335, is. 26. – P. 1950-1955.
21. Intraperitoneal versus intravenous cisplatin in combination with intravenous cyclophosphamide and epidoxorubicin in optimally cytoreduced advanced epithelial ovarian cancer: a randomized trial of the Gruppo Oncologico Nord-Ovest / A. Gadducci, F. Carnino, S. Chiara [et al.] // *Gynaecol. Oncol.* – 2000. – Vol. 76, № 2. – P. 157-162.
22. Randomized trial of dose-intensity with single agent carboplatin in patients with epithelial ovarian cancer. London Gynaecological Oncology Group / M. Gore, P. Mainwaring, R. A'Hern [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 1998. – Vol. 16, is. 7. – P. 2426-2434.



23. A randomized dose intensity study in ovarian carcinoma comparing chemotherapy given at four weeks interval for six cycles with half dose chemotherapy given for twelve cycles / D. Murphy, D. Crowther, J. Rennison [et al.] // *Ann. Oncol.* – 1993. – Vol. 4, is. 5. – P. 377-383.

24. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan / A.N. Gordon, J.T. Fleagle, D. Guthrie [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2001. – Vol. 19, is. 14. – P. 3312-3322.

25. Paclitaxel plus carboplatin versus standard chemotherapy with either single-agent carboplatin or cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in women with ovarian cancer: the ICON3 randomized trial // *Lancet.* – 2002. – Vol. 360, is. 9332. – P. 505-515.

26. Phase III randomized study of cisplatin versus paclitaxel versus cisplatin and paclitaxel in patients with suboptimal stage III or IV ovarian cancer: a Gynaecologic Oncology Group study / F.M. Muggia, P.S. Braly, M.F. Brady [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2000. – Vol. 18, is. 1. – P. 106-115.

27. Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group Study / H.J. Long 3rd, N.B. Brian, Jr. E.C. Grendys [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23, is. 21. – P. 4626-4633.

28. Phase III trial of doxorubicin +/- cisplatin in advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Gynaecologic Oncology group study / T. Thigpen, J. Blessing, H. Homesley [et al.] // *Proceedings of ASCO.* – 1993. – Vol. 12. – Abstract 261.

29. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741 / M.L. Citron, D.A. Berry, C. Cirincione [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol. 21, is. 8. – P. 1431-1439.

CHEMOTHERAPY OF WOMEN REPRODUCTIVE SYSTEM ONCOLOGY: DEFINITIONS AND METODOLOGICAL ASPECTS

V.N. DMITRIEV^{1,2}

T.P. GOLIVETS¹

I.V. SUKHOTERIN^{1,2}

B.S. KOVALENKO¹

I.I. ZYBENKO²

¹ *Belgorod National Research University*

² *Belgorod Oncological Dispanser*

e-mail: vadd@mail.ru

In this article the possibilities of chemotherapy in the treatment of malignant tumors of women reproductive system. The metodological aspects of dosing, frequency of courses and treatment efficacy.

Key words: oncology, chemotherapy, reoductive system oncology.