

Результаты комплексного лечения больных с распространенными формами рака яичников с включением в схему терапии препарата промисан

А.В. Жаров, Г.Р. Кравченко, Л.Ф. Чернова, Т.Н. Губайдуллина

Челябинский окружной клинический онкологический диспансер

Контакты: Александр Владимирович Жаров roc_chel@mail.ru

Рассмотрена проблема рака яичников. Проведена оценка эффективности комплексного лечения двух групп больных с распространенными формами РЯ — с включением в схему терапии препарата промисан и без него. Проанализированы эффективность и переносимость промисана при применении его у пациенток с распространенными формами РЯ.

Ключевые слова: рак яичников, распространенные формы, промисан

Results of multimodality treatment with promisan incorporated into its regimen for patients with disseminated ovarian cancer

A.V. Zharov, G.R. Kravchenko, L.F. Chernova, T.N. Gubaidullina

Chelyabinsk District Clinical Cancer Dispensary

The problem of ovarian cancer (OC) is considered. The efficiency of multimodality treatment with and without promisan incorporated into its regimen was evaluated in 2 groups of patients with disseminated OC. The efficacy and tolerance of promisan used in patients with disseminated OC are analyzed.

Key words: ovarian cancer, disseminated forms, promisan

Проблема рака яичников (РЯ) — одна из наиболее сложных в современной онкогинекологии. В течение последних лет смертность от РЯ остается стабильно высокой и занимает одно из первых мест в структуре смертности от онкологических заболеваний женской репродуктивной системы. Это обусловлено как бессимптомным течением заболевания на ранних стадиях и недостаточной специфичностью методов современной диагностики неопластических процессов яичников, так и отсутствием четко выбранной этиопатогенетической концепции данного вида злокачественных новообразований.

Заболеваемость РЯ в 2009 г. в России составила 16,84 на 100 тыс. женского населения, а смертность — 10,17. Летальность больных в течение первого года жизни достигает 26,4% [1].

На I–II стадии заболевания приходится 34,4%, на III–IV — 62,8% пациенток [2].

Известно, что одной из главных причин высокой смертности при злокачественных опухолях является их несвоевременное обнаружение. Это связано с недостаточным распространением в нашей

стране скрининговых программ по раннему выявлению рака репродуктивных органов. Одновременно с этим необходимы совершенствование существующих и разработка новых подходов к адекватной молекулярной противоопухолевой терапии, а также более широкое внедрение методов первичной и вторичной профилактики [3–5].

Совершенствование традиционных методов борьбы с раком (хирургическое вмешательство, лучевая и химиотерапия — ХТ), а также революционные открытия и достижения в молекулярной биологии, генетике, биохимии, иммунологии и вирусологии позволили значительно расширить представления о молекулярно-генетической природе рака и глубже понять патогенетические механизмы опухолевого роста [6, 7].

К настоящему времени известна довольно обширная (около 40) группа природных соединений, блокирующих развитие гипер- и неопластических процессов в эпителиальных тканях, высокая эффективность которых доказана в экспериментальных и клинических исследованиях. Установлено, что такие вещества являются нетоксичными, а сле-

довательно, безопасными для здоровых органов и тканей, обладают множественной противоопухолевой активностью, т. е. оказывают воздействие на несколько ключевых звеньев процесса канцерогенеза. Особенно успешным оказалось сочетание некоторых из них [1, 8].

Два наиболее известных таких соединения — пищевой индол индол-3-карбинол (I3C) и флавоноид эпигаллокатехин-3-галлат (EGCG) — являются составляющими препарата промисан. Это инновационная разработка ученых из НИИ молекулярной медицины ММА им. И.М. Сеченова и специалистов отечественных компаний «Миракс-Фарма» и «МираксБиоФарма» (Москва). Промисан был выведен на российский рынок в 2007 г.

Уникальность этого препарата обусловлена его способностью блокировать молекулярные механизмы, приводящие к патологической пролиферации, опухолевому неоангиогенезу и повышению инвазивной активности трансформированных клеток.

Промисан — таргетный (избирательный) продукт растительного происхождения, обладающий хорошей переносимостью и высоким уровнем безопасности при длительном применении. Токсические эффекты, характерные для ХТ-препаратов, у промисана отсутствуют. Препарат выступает своеобразным помощником, усиливающим действие химиопрепаратов за счет блокирования ряда факторов роста и формирования гормональных метаболитов, которые являются одним из важных моментов, связанных с ростом опухоли.

Промисан восстанавливает чувствительность резистентных опухолей к лекарственным препаратам, блокирует рост опухолей (деление опухолевых клеток, метастазирование, рост сосудов к опухоли) [1,7].

В настоящем исследовании проведена оценка эффективности комплексного лечения двух групп больных с распространенными формами РЯ — с включением промисана и без него.

Цель исследования — улучшение результатов лечения больных с распространенными формами РЯ путем включения в схему комплексной терапии препарата промисан.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе гинекологического отделения Челябинского окружного клинического онкологического диспансера в период с 2007 по 2010 г. Контрольная группа была набрана в 2007–2009 гг., основная — в период с 2009 по 2010 г. включительно, когда стали активно применять для комплексного лечения больных РЯ препарат промисан.

В исследовании приняли участие 53 пациентки с распространенными формами РЯ (III–IV стадии). Основную группу составили 23 больные, получавшие комплексное лечение: от 2 до 6 циклов неoadъювантной поли-ХТ (НАПХТ) с интервалом 3 нед по схеме СР (цисплатин в дозе 100 мг/м² + циклофосфан — 750 мг/м²) с последующим хирургическим этапом лечения и 4–6 циклами адъювантной поли-ХТ (АПХТ) по той же схеме. На протяжении всего курса лечения больные принимали промисан — по 2 капсулы 2 раза в день. В контрольную группу вошли 30 пациенток, которым было проведено комплексное лечение по тому же плану, но без применения промисана.

До начала планируемого лечения с целью уточнения распространенности опухолевого процесса и оценки общего состояния пациенток в обеих группах были выполнены общие и биохимические анализы крови и мочи, электрокардиограмма, рентгенологические и ультразвуковые исследования (УЗИ), компьютерная томография (КТ), морфологическая верификация диагноза, исследование опухолевого маркера СА-125.

В ходе исследования для мониторинга общего состояния больных и динамики опухолевого процесса были использованы все описанные выше методы диагностики.

После осуществления хирургического этапа уточняли распространенность опухолевого процесса, объем остаточной опухоли. Оценка непосредственных результатов лечения основывалась на изучении общего самочувствия пациенток в каждой группе, переносимости проводимого лечения, уменьшении размеров первичного очага и метастазов, исчезновении плеврита и асцита, снижении показателей опухолевого маркера СА-125.

Отдаленные результаты лечения по группам установлены на основании длительности безрецидивного периода и одногодичной выживаемости.

Возраст больных варьировал от 36 до 69 лет. Средний возраст пациенток в основной группе составил $53,1 \pm 1,3$, в группе контроля — $54,3 \pm 1,2$ года. Сравнимые группы были репрезентативны по возрастному критерию. Различия статистически незначимы ($p > 0,05$). Распределение пациенток по возрасту представлено на рис. 1.

Распределение больных по стадиям согласно классификации TNM в основной группе было следующим: T3NXM0 — 20 (86,9%) пациенток, T3NXM1 — 3 (13,1%). В контрольной группе стадия T3NXM0 отмечена у 25 (83,3%), T3NXM1 — у 5 (16,7%) больных. Различия статистически незначимы ($p > 0,05$). В обеих группах преобладали пациентки с III стадией заболевания. Значение M1 обусловлено положительными цитологическими находками,

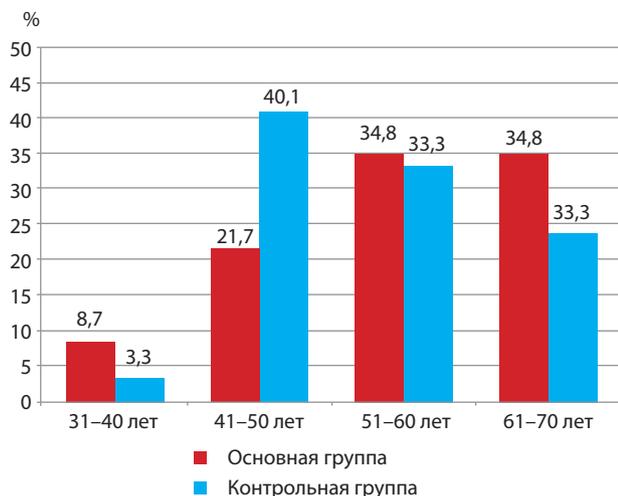


Рис. 1. Распределение больных по возрасту

полученными при выполнении пункции плевральной полости (клетки аденокарциномы) при односторонних или двусторонних экссудативных плевритах, либо обнаруженными при проведении УЗИ, КТ/МРТ (магнитно-резонансная томография) метастазами в печени. Распределение больных по стадиям отражено на рис. 2.

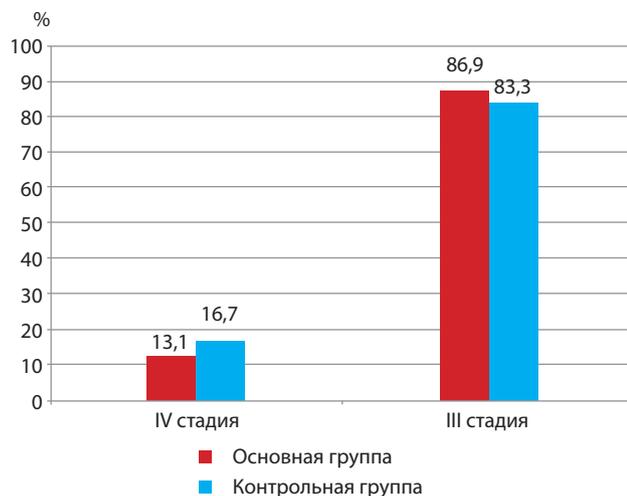


Рис. 2. Распределение больных по стадиям

По гистологической структуре опухоли распределение пациенток в основной группе было следующим: серозная аденокарцинома — 20 (87%) больных, муцинозная аденокарцинома — 2 (8,7%), железисто-солидный рак — 1 (4,3%). В контрольной группе эти показатели составили 27 (90%), 2 (6,67%) и 1 (3,33%) соответственно. В обеих группах преобладали пациентки с серозной аденокарциномой. Различия статистически незначимы ($p > 0,05$). Распределение больных по гистологическому варианту опухоли представлено на рис. 3.

При распределении пациенток по степеням дифференцировки опухоли в основной и контрольной

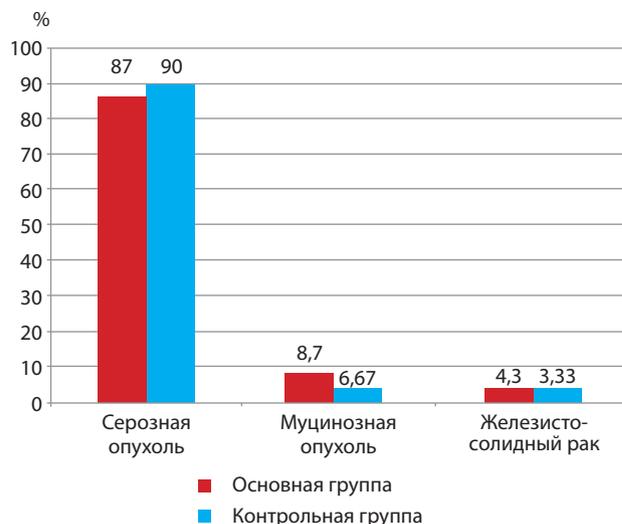


Рис. 3. Распределение больных по гистологической структуре опухоли

группах выявлены статистически значимые различия ($p < 0,05$). В контрольной группе преобладали больные с низкодифференцированными вариантами опухоли — 17 (74%), умеренная дифференцировка отмечена у 5 (21,5%) и высокодифференцированный вариант опухоли — у 1 (4,3%) пациентки. В контрольной группе большинство больных — 15 (50%) — имели умеренную, 9 (30%) — низкую и 6 (20%) высокую степень дифференцировки опухоли. Распределение пациенток основной и контрольной групп по степени дифференцировки опухоли отражено на рис. 4.

Таким образом, в основной группе преобладали больные с низкодифференцированными, наиболее агрессивными опухолями и плохим прогнозом заболевания.



Рис. 4. Распределение больных по степени дифференцировки опухоли

Результаты и обсуждение

В ходе проведения сравнительного анализа уровня опухолевого маркера СА-125 до хирургического лечения получены следующие данные. Уровень СА-125 до лечения в основной группе был повышен у 19 из 20 больных, у 3 пациенток данные отсутствовали. В среднем уровень СА-125 достигал $523,3 \pm 18,7$ (минимальное значение — 14, максимальное — 2335) Ед/мл. После проведения 2 циклов НАПХТ уровень маркера снизился в 2 раза и стал составлять $236,4 \pm 14,8$ (минимальное значение — 0, максимальное — 1370) Ед/мл. В группе контроля до начала лечения у 23 пациенток уровень опухолевого маркера СА-125 был повышенным, у 7 — данные отсутствовали. Среднее значение СА-125 составило $527,5 \pm 25,5$ (минимальное — 121, максимальное — 2550) Ед/мл. После проведения 2 циклов НАПХТ средний показатель СА-125 был равен $415,3 \pm 13,7$ (минимальное значение — 286, максимальное — 1970) Ед/мл. Различия с основной группой статистически высокозначимы ($p < 0,01$).

В основной группе после проведения 2 циклов НАПХТ 8 (34,8%) пациенткам было выполнено оперативное лечение в объеме экстирпации матки с придатками и резекции сальника, дополненное у 1 больной аппендэктомией и резекцией метастатически измененного участка брыжейки сигмовидной кишки. Объем остаточной опухоли у 6 (26,1%) пациенток составил < 2 см, у 2 (8,7%) — > 2 см. В контрольной группе операция была проведена 6 (20%) больным, получившим 2 цикла НАПХТ. Из них в 3 случаях выполнены экстирпация матки с придатками и резекция сальника, в 1 — в сочетании с аппендэктомией из-за вхождения аппендикса в опухолевый конгломерат. Двум больным удалось провести только двустороннюю аднексэктомию и резекцию сальника, 1 пациентке была выполнена пробная лапаротомия. Объем остаточной опухоли у 2 (6,7%) больных составил < 2 см, у 4 (13,3%) — > 2 см.

Таким образом, в основной группе после 2 циклов НАПХТ хирургическое лечение удалось провести каждой третьей, а в контрольной — лишь каждой пятой пациентке. Кроме того, в основной группе 6 (26,1%) больным удалось выполнить оперативное вмешательство с оптимальной циторедукцией (объем остаточной опухоли < 2 см) по сравнению с контрольной группой, где оперативное вмешательство удалось осуществить только у 2 (6,7%) пациенток с объемом остаточной опухоли < 2 см.

У больных, не получавших хирургическое лечение после 2 циклов НАПХТ, продолжительность терапии была увеличена до 4 циклов. После этого средний показатель СА-125 у пациенток основной группы составил $28,3 \pm 3,7$ (минимальное значение — 0, максимальное — $41,7 \pm 6,3$) Ед/мл, а в груп-

пе контроля — $35,7 \pm 5,3$ (минимальное значение — 0, максимальное — $57,1 \pm 6,9$) Ед/мл. Различия в сравниваемых группах были статистически незначимы ($p > 0,05$).

После 4 циклов НАПХТ 14 (60,9%) больным основной группы было выполнено оперативное вмешательство в объеме экстирпации матки с придатками и резекции сальника: 8 (34,5%) — с оптимальной (объем остаточной опухоли < 2 см) и 6 (26,1%) — с неоптимальной (объем остаточной опухоли > 2 см) циторедукцией. В контрольной группе хирургическое лечение проведено 18 (60%) пациенткам: 15 — экстирпация матки с придатками, резекция сальника, 2 — экстирпация матки с придатками, биопсия сальника и 1 больной — двусторонняя аднексэктомия, резекция сальника. Оперативное вмешательство с оптимальной циторедукцией выполнено 7 (23,3%), с неоптимальной — 11 (36,7%) больным.

В основной группе в 1 (4,3%) случае оперативное лечение было назначено после проведения 6 циклов НАПХТ и включало экстирпацию матки с придатками и резекцию сальника. Визуально остаточная опухоль не определялась. Уровень СА-125 у этой больной перед операцией составлял 16,8 Ед/мл. В контрольной группе 6 (20%) пациенткам после 6 циклов НАПХТ было выполнено оперативное вмешательство в неполном объеме: в 3 случаях — экстирпация матки с придатками, в 2 — двусторонняя аднексэктомия, резекция сальника и в 1 — только резекция сальника. Объем остаточной опухоли у всех пациенток составлял > 2 см.

В целом после получения больными 2–6 курсов НАПХТ оперативное лечение с оптимальной циторедукцией удалось провести 15 ($65,2 \pm 10,1$ %) пациенткам основной и 9 ($30 \pm 7,7$ %) — контрольной группы, пробных операций в основной группе не было. Различия статистически высокозначимы ($p < 0,01$).

Необходимо отметить, что токсические реакции при проведении НАПХТ в обеих группах статистически не различались. Промисан хорошо переносился всеми больными, на фоне его приема отмечено побочное действие в виде изжоги, возникшей вследствие повышения препаратом секреции желудочного сока. Так, появление изжоги было зафиксировано у 30% пациенток основной группы и 7% — контрольной.

Продолжительность жизни пациенток, частота возникновения рецидивов заболевания и смертность являются основными показателями эффективности проведенного лечения у онкологических больных.

У пациенток с распространенными опухолями яичников (III–IV стадии) в подавляющем большин-

стве случаев не удается удалить весь объем опухоли, и процесс приобретает хроническое персистирующее течение. У таких больных трудно достичь полного излечения. При лечении достигается стойкая ремиссия. Наблюдаемое повышение уровней СА-125 при прогрессировании заболевания свидетельствует о необходимости осуществления мониторинга всех пациенток, находящихся в состоянии ремиссии. Более того, даже если при первичном обследовании у нелеченных больных показатели СА-125 не превышали нормы, то в процессе ремиссии необходим анализ на содержание маркеров в крови в связи с возможным вторичным повышением содержания маркеров при рецидиве. Это еще раз подтверждает потенциальные способности клеток РЯ к изменениям, которые проявляются морфологически и на биохимическом уровне [5].

Говорить о рецидиве заболевания при лечении больных с распространенными формами РЯ довольно сложно. Термин «рецидив заболевания» переводится с латинского языка как возврат болезни. Однако после хирургического лечения в основной группе только среди больных с неоптимальной циторедукцией было зафиксировано 34,8% случаев, а в группе контроля этот показатель достигал 70%. Следовательно, говорить об излечении при наличии остаточной опухоли неправомерно, а значит, термин «рецидив заболевания» в данной ситуации надо воспринимать условно. Прогрессирование опухолевого процесса оценивали по данным УЗИ, КТ, МРТ в сочетании с повышением уровня опухолевого маркера СА-125.

Клиническими проявлениями прогрессирования заболевания были местные рецидивы в малом тазу, метастазы в забрюшинные лимфатические узлы, отдаленные метастазы в легкие, печень (рис. 5). В большинстве случаев это были рецидивы в малом тазу — у 21,7% пациенток основной группы и 30% — контрольной. Метастазами в забрюшинные лимфатические узлы рецидив проявился у 8,7% больных основной и 10% — контрольной группы. Отдаленные метастазы в печень и легкие у пациенток основной группы встречались несколько чаще по сравнению с таковыми в контрольной группе: у 8,7 (метастазы в печень) и 4,3 (метастазы в легкие) и 6,7 и 3,3% больных соответственно.

Установлено, что у пациенток с местным рецидивом в обеих группах длительность безрецидивного периода была меньше, чем у больных с отдаленными метастазами. Более длительный (≥ 9 мес) безрецидивный период отмечали при метастазировании в забрюшинные лимфатические узлы.

В большинстве индустриальных стран мира РЯ имеет самые высокие показатели смертности среди всех гинекологических опухолей, что связано

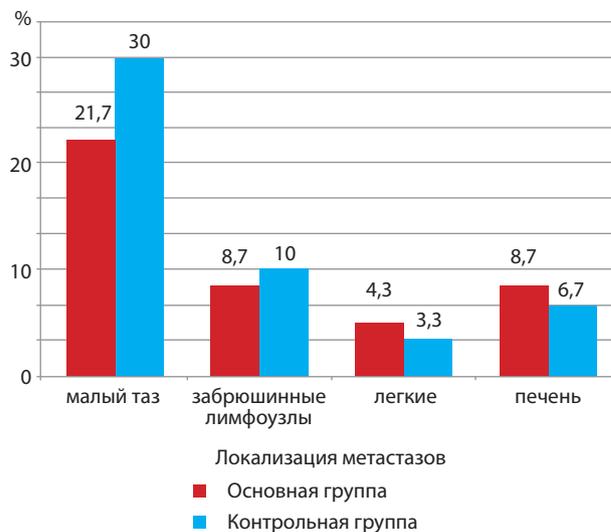


Рис. 5. Клинические проявления рецидива в основной и контрольной группах

с поздней диагностикой заболевания. Летальность больных РЯ на первом году жизни после установления диагноза составляет 35%. По сводным данным популяционных раковых регистров стран Европы, одногодичная выживаемость больных РЯ составляет 63% [4].

По причине того, что основная группа пациенток набиралась с 2009 г., мы смогли оценить только одногодичную выживаемость больных в основной и контрольной группах. Результаты представлены на рис. 6, 7.

Одногодичная выживаемость больных с распространенными формами РЯ в основной группе составила $78,9 \pm 2,3\%$, контрольной — $65,2 \pm 3,1\%$ ($p=0,408$). Таким образом, наблюдается отчетливая тенденция к увеличению выживаемости у пациенток, у которых на протяжении комплексной терапии в схему лечения был включен препарат промисан.

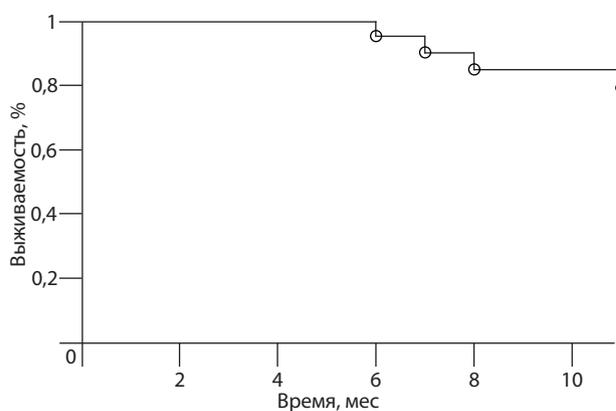


Рис. 6. Одногодичная выживаемость больных основной группы (кривая Каплана—Майера)

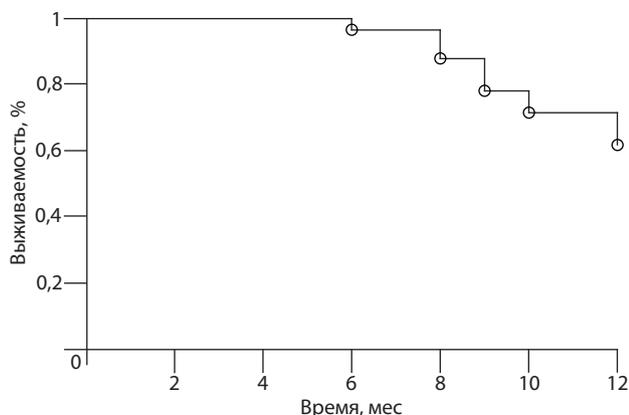


Рис. 7. Одногодичная выживаемость больных контрольной группы (кривая Каплана–Майера)

Выводы

1. Промисан хорошо переносится всеми больными и не приводит к увеличению частоты возникновения и тяжести побочных реакций и осложнений

комплексного лечения у пациенток с распространенными формами РЯ.

2. После проведения 2–6 курсов НАПХТ оперативное вмешательство с оптимальной циторедукцией опухоли удалось выполнить у 15 ($65,2 \pm 10,1\%$) больных основной группы (с промисаном) и лишь у 9 ($30 \pm 7,7\%$) пациенток — контрольной (без промисана), пробных операций в основной группе не было ($p < 0,01$).

3. Клиническими проявлениями прогрессирования заболевания в большинстве случаев являлось развитие рецидивов в малом тазу (у 21,7% больных основной и у 30% — контрольной группы), появление метастазов в забрюшинные лимфатические узлы (8,7 и 10%), печень (4,3 и 3,3) и легкие (8,7 и 6,7% соответственно).

4. Одногодичная выживаемость больных, получавших промисан, была на 13,7% больше, чем таковая у пациенток, которым данный препарат не назначали — 78,9 и 65,2% соответственно ($p = 0,408$).

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2009 году. Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2011.
2. Урманчеева А.Ф. Вопросы эпидемиологии и диагностики рака яичников. В кн.: Практическая онкогинекология: избранные лекции. Под ред. А.Ф. Урманчевой, Е.А. Ульрих. СПб., 2008; с. 320–31.
3. Ашрафян Л.А., Киселев В.И., Муйжнек Е.Л. Патогенетическая профилактика рака репродуктивных органов. М.: Молодая гвардия, 2009.
4. Клиническая онкогинекология. Руководство для врачей. Под ред. В.П. Козаченко. М.: Медицина, 2005.
5. Максимов С.Я., Гусейнов К.Д. Таргетная терапия при раке яичников. *Практ онкол* 2010;11(3).
6. Киселев В.И., Муйжнек Е.Л. Общие принципы профилактики метастатической болезни и сенсibilизации опухолей. М.: Димитрейд График Групп, 2007.
7. Köbel M., Kalløger S.E., Boyd N. et al. Ovarian carcinoma subtypes are different diseases: implications for biomarker studies. *PLOS Med* 2008;5(12):232. www.plosmedicine.org
8. Киселев В.И., Ляшенко А.А. Индинол — регулятор пролиферативных процессов в органах репродуктивной системы. Монография. М., 2005.
9. Киселев В.И., Ляшенко А.А. Молекулярные механизмы регуляции гиперпластических процессов. Монография. М.: Димитрейд График Групп, 2007.
10. Опухоли женской репродуктивной системы. Под ред. М.И. Давыдова, В.П. Лятыгина, В.В. Кузнецова. М.: МИА, 2007.
11. Переводчикова Н.И. Химиотерапия опухолевых заболеваний: краткое руководство. М., 2004.
12. Злокачественные новообразования в России в 2009 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2011.
13. Gilks C.B., Ionescu D., Kalløger S.E. et al. Tumor cell type can reproducibly diagnosed and is of independent prognostic significance in patients with maximally debulked ovarian carcinoma. *Human Pathol* 2008;39:1239–51.
14. Bristow R.E., Eisenhauer E.L., Santillan A., Chi D.S. Delaying the primary surgical effort for advanced ovarian cancer: a systematic review of neoadjuvant chemotherapy and interval cytoreduction. *Gynecol Oncol* 2007;(104):480–90.
15. Wakabayashi M.T., Lin P.S., Hakim A.A. The role of cytoreductive/debulking surgery in ovarian cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2008;6(8):803–11.