

мягким тканям, при отсутствии метастазов в печень предпочтение отдается эндокринной терапии, которая при менопаузе проводится в такой последовательности: ингибиторы ароматазы, антиэстрогены, прогестероны. У менструирующих больных методами выбора являются кастрация или LH-RH агонисты.

Максимальный ответ на эндокринную терапию – 70–80 % при положительных двух рецепторах и 50 % при положительном одном рецепторе. Медиана выживаемости до 4 лет – при метастазах только по костям.

Для принятия решения о выборе терапии очень важна информация о гиперэкспрессии (3+) Her-2/neu. Таким больным с осторожностью следует назначать эндокринную терапию. Пациентки нуждаются в применении трастузумаба, повышающего эффект таксановых комбинаций на 20 %. Из других таргетных препаратов на подходе к практическому применению – бевацизумаб, gefинитиб, фарнизил, трансферазный ингибитор тинифарниб и др.

Заключение

Уменьшение смертности от РМЖ и повышение 5-летней выживаемости больных достигается скрининговыми программами, позволяющими выявлять предрак, диагностировать ранние стадии, с первичными опухолями менее 2 см (в США 80 % таких больных). Кроме того, адъювантная лекарственная терапия улучшает отдаленные результаты на 15 %.

Новая концепция лечения РМЖ заключается:

- в уменьшении объема хирургических вмешательств, производстве аксиллярных диссекций лишь при поражении сторожевого узла;
- модификации лучевого метода обработки ложа удаленной опухоли – вместо 5–6-недельного

облучения по 2 Gy, интраоперационное облучение с помощью специального аппликатора в течение 25–30 минут с тотальной дозой в 20 Gy;

- отказе от режима CMF в адъювантном и неоадъювантном режиме с переходом на таксановые комбинации с доксорубицином или другими современными препаратами.

Медиана выживаемости диссеминированных больных варьирует от 2,5 до 3 лет в зависимости от вариантов метастазирования. Новые комбинационные режимы с современными препаратами и таргетными лекарствами позволяют надеяться на возможность повышения медианы выживаемости до 4 лет.

Литература

1. Cancer Facts a. Figures // Am Canc.Soc. 2006.
2. Parkin D.M. et al. Global Cancer Statistics, 2005.
3. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2003 г. / под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель, 2005.
4. Гарин А.М., Базин И.С. Десять наиболее распространенных злокачественных опухолей. М., 2006.
5. Box B.A., Russell C.A., Breast Cancer in «Manual of clinical Oncology» ed. Casciano D.A. 2004;pp. 233–257.
6. Cancer Prevention a Early Detection. Facts a.Figures // Am.Canc.Soc.2005.
7. Jemal A. et al. Cancer Statistics 2006 // Canc.j.Clin. 2006;56:2,106–124.
8. Moore S.G. et al. Proc ASCO 2006, ab.6060.
9. Fisher B. et al. j.Nat.Canc.Inst.1998;90:18, 1371–1378.
10. Martino S. et al. San Antonio Breast Canc.Symp. 2004.
11. Ganz P.A. et al. Proc ASCO 2006, ab.561.
12. Silva O.E. et al. Breast Canc., a Practical Guide 2005.
13. Veronesi U. et al. Eur j.Canc. 1995, suppl.4.
14. Veronesi U. San Antonio. Breast Canc.Symp. 2003.
15. Vicini P. San Antonio Breast Canc.Symp. 2003.
16. Vaidya J.S. San Antonio Breast Canc.Symp. 2003.
17. Gennari A. et al. Proc. ASCO 2006, ab. 569.

Спорные вопросы в лечении рака яичников

М.Б. Стенина

Практически все разделы онкологии, как и других медицинских отраслей, содержат ряд спорных вопросов. Крупномасштабные сравнительные исследования, проводимые в настоящее время, безусловно, позволяют в ряде случаев расставить точки над «i», но интенсивное развитие медицинских технологий, которое особенно ощутимо в разделе лекарственной терапии, рождает новые задачи по определению роли и места новых методик в диагностике и лечении различных патологий. Рак яичников не является исключением и также изобилует спорными и порой противоречивыми суждениями.

Более или менее четко определена тактика лечения первичного рака яичников, хотя и этот раздел содержит много вопросов. Напомним, что, согласно существующим сегодня рекомендациям, всем больным с впервые установленным диагнозом рекомендуется оперативное вмешательство в объеме тотальной абдоминальной гистерэктомии и двухсторонней сальпинооофорэктомии с удалением большого сальника и выполнением стадирующих биопсий брюшины, парааортальных и та-

зовых лимфоузлов; при невозможности выполнения такого объема рекомендуется максимально возможная циторедукция. В послеоперационном периоде подавляющему большинству больных показана химиотерапия на основе производных платины. Исключение составляют больные с IA, В стадиями высокодифференцированного не светлоклеточного рака, у которых радикальное оперативное вмешательство является достаточным [5].

Забрюшинная лимфаденэктомия

Важным нерешенным хирургическим вопросом является необходимость выполнения и объем забрюшинной лимфаденэктомии. Эта манипуляция не входит в рекомендуемый стандартами объем оперативного вмешательства. Изучению этой проблемы при раннем и распространенном раке яичников посвящены два крупных исследования последних лет. Munro с соавт. ретроспективно оценили результаты лечения 6686 больных с I стадией, оперированных в период с 1988 по 2001 гг. Из них 4092 (61 %) больных имели IA стадию, 392 (5,9 %) – IB, 1840 (27,5 %) – IC и 362 (5,4 %) – неуточненную I стадию заболевания. Из общего числа больных лимфаденэктомия не выполнялась у 3823 человек, у 1533 больных при выполнении забрюшинной лимфаденэктомии были удалены менее 10 лимфоузлов, и у 1329 пациенток при выполнении лимфаденэктомии удалены 10 и более лимфоузлов (медиана числа удаленных лимфоузлов составила 9). Объем лимфаденэктомии (0, менее 10 и от 10 и более лимфоузлов) увеличил продолжительность жизни в подгруппе больных с IC стадией – 5-летняя выживаемость составила в подгруппах соответственно 72,8, 86,7 и 90,1 % – но не повлиял на продолжительность жизни при IA и IB

Таблица 1. Пятилетняя выживаемость больных ППВ–IV стадиями рака яичников в зависимости от объема лимфодиссекции					
Показатели, %	Число удаленных лимфоузлов				
	0	< 10	10–20	> 20	P
Все больные	21	40	45	46	< 0,0001
ППВ	33	61	61	82	< 0,0001
ППС	28	44	48	51	< 0,0001
IV	18	33	38	33	< 0,0001

стадиях. Расширенная лимфаденэктомия улучшила также показатели 5-летней выживаемости при светлоклеточном варианте (но не повлияла на этот показатель при всех других гистологических формах) и при низкодифференцированных опухолях по сравнению с I и II степенью дифференцировки. Это ретроспективное исследование указывает на целесообразность расширенных лимфаденэктомий при IC стадиях [11].

На большом клиническом материале (15 320 больных с ППВ–IV стадиями рака яичников) был изучен также вопрос о необходимости лимфаденэктомии при поздних стадиях. Среднее число удаленных лимфоузлов в случае выполнения лимфаденэктомии составило в этом исследовании 6 [2]. Все больные были разделены на 4 группы в зависимости от объема лимфодиссекции: 0, менее 10, 10–20, от 20 и более. Выполнение лимфодиссекции и удаление большего числа лимфоузлов привело к увеличению 5-летней выживаемости как во всей группе, так и в каждой подгруппе (табл. 1).

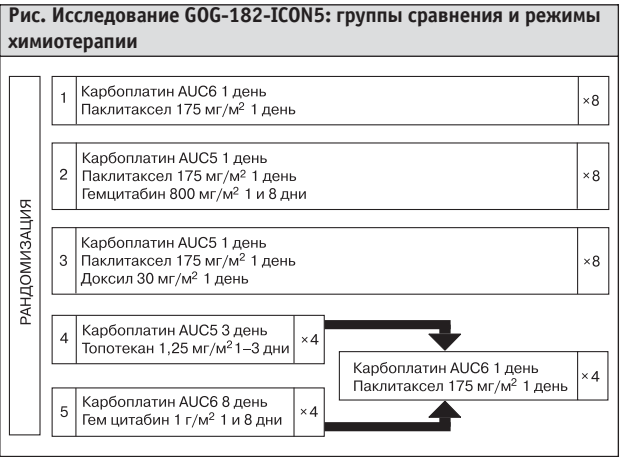
Авторы делают вывод о том, что выполнение расширенных лимфодиссекций улучшает результаты лечения больных эпителиальными опухолями яичника.

Как уже упоминалось выше, с учетом биологических особенностей течения болезни практически всем больным, за исключением IA, B стадий высокодифференцированного не светлоклеточного рака, в послеоперационном периоде показано проведение системной лекарственной терапии на основе производных платины (с учетом спектра токсичности предпочтительным является карбоплатин): у больных с ранними (I–IIA) стадиями можно ограничиться монотерапией карбоплатином (AUC5–7), при распространенной болезни (ППВ–ППС стадии) рекомендуемым режимом является комбинация карбоплатина AUC5–7 в сочетании с паклитакселом 175 мг/м² (3-часовая инфузия) 6 курсов с интервалом 3 недели [5].

Новые противоопухолевые препараты в первой линии химиотерапии

Отсутствие ощутимого прогресса в лечении рака яичников на протяжении многих лет объясняет стремление ученых усовершенствовать режим химиотерапии первой линии, а появление большого количества новых противоопухолевых средств заставляет продолжать поиск наиболее эффективной комбинации. Все это стало пусковым моментом в инициации исследования GOG-182, предварительные результаты которого были опубликованы в этом году. В данном исследовании новые противоопухолевые препараты подключались к стандартному, выбранному в качестве контроля,

Таблица 2. Предварительные результаты исследования GOG 182					
Показатели	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Группа 5
Время до прогрессирования, мес.	16,1	16,4	16,4	15,3	14,4
Продолжительность жизни, мес.	40,0	40,4	40,8	39,1	40,2
Нейтропения 4 ст., %	59	74	69	57	56
Тромбоцитопения 3–4 ст., %	22	61	38	36	58



режиму «карбоплатин + паклитаксел», либо в качестве третьего компонента, либо использовались в виде чередующихся дуплетов (см. рисунок) [3].

В исследовании GOG-182 приняли участие 4312 больных эпителиальным раком яичников III–IV стадий после циторедуктивной операции. Основным критерием оценки эффективности лечения была продолжительность жизни. Средний возраст больных составил 57 лет, примерно у 75 % была серозная аденокарцинома и у 13 % – IV стадия болезни. Около 80 % больных получили запланированный объем химиотерапии полностью. Предварительные результаты исследования представлены в табл. 2.

Полученные данные наглядно демонстрируют тот факт, что добавление третьего компонента к стандартной комбинации карбоплатин + паклитаксел, а также чередование различных дуплетов не приводит к улучшению результатов лечения по сравнению с контрольной группой, при этом добавление третьего препарата в том или ином варианте серьезно усиливает гематологическую токсичность.

Таким образом, стандартом проведения первой линии химиотерапии остается комбинация карбоплатин + паклитаксел.

Поддерживающая химиотерапия

Большое количество споров ведется вокруг так называемой поддерживающей, или консолидирующей, терапии, которая, по мнению ее сторонников, должна отсрочить или вовсе предотвратить возникновение рецидива заболевания. Под термином «поддерживающая/консолидирующая терапия» понимается проведение дополнительных (свыше 6 стандартных) курсов химиотерапии у больных, достигших полной регрессии опухоли. Для уточнения целесообразности такого подхода было предпринято исследование, в котором больные, достигшие полной регрессии опухоли (отсутствие признаков болезни по данным КТ брюшной полости и СА-125 < 35 Ед/мл) после окончания 6 курсов стандартной химиотерапии производными платины и паклитакселом, дополнительно получали либо 3, либо 12 курсов поддерживающей химиотерапии

Таблица 3. Эффективность поддерживающей терапии паклитакселом у больных раком яичников с полной регрессией опухоли (SWOG/GOG trial)			
Показатели, мес.	Паклитаксел № 3	Паклитаксел № 12	p
Время до прогрессирования	14	21	0,01
Продолжительность жизни	46	53	0,23
Продолжительность жизни в зависимости от уровня СА-125 на момент окончания терапии:			
СА-125 > 10 Ед/мл	46	40	0,34
СА-125 < 10 Ед/мл	45	67	0,03

паклитакселом 175 мг/м² (трёхчасовая инфузия) каждые три недели. После включения в исследование 277 больных и промежуточного анализа результатов оказалось, что время до прогрессирования в группах 3 и 12 курсов лечения паклитакселом составило 21 и 28 месяцев соответственно ($p = 0,023$). На основании столь существенных различий был сделан вывод о том, что проведение поддерживающей терапии паклитакселом в течение года существенно улучшает результаты лечения больных раком яичников с полной регрессией после индукционной химиотерапии первой линии, и на этом исследование было досрочно прекращено [10]. Однако при дальнейшем наблюдении за больными оказалось, что длительность безрецидивного периода в обеих группах существенно сократилась (до 14 и 21 месяцев соответственно), а различие по этому показателю, хотя и оставалось статистически значимым, не оказывало существенного влияния на продолжительность жизни больных – имела лишь тенденция к увеличению этого показателя в группе 12 курсов дополнительной терапии (табл. 4) [9]. Это послужило основанием для отказа от рекомендации проведения поддерживающей терапии. Интересным дополнительным выводом этой работы стал анализ результатов лечения в зависимости от уровня СА-125. Оказалось, что при концентрации менее 10 Ед/мл проведение 12 курсов поддерживающей терапии существенно увеличивало продолжительность жизни больных, и, наоборот, при концентрации более 10 Ед/мл проведение 12 курсов лечения не влияло на продолжительность жизни. Иными словами, поддерживающая терапия может быть полезной у больных с высокой чувствительностью опухоли к химиотерапии, так как концентрация СА-125 ниже 10 Ед/мл как раз и является косвенным свидетельством такой высокой чувствительности.

Аналогичные результаты были получены исследователями AGO и GINECO при использовании 4 дополнительных курсов лечения топотеканом после стандартной химиотерапии первой линии карбоплатином и паклитакселом. По числу участников ($n = 1308$) это исследование является одним из самых крупных. Статистически значимых различий в показателях эффективности, времени до прогрессирования и общей выживаемости в сравниваемых группах получено не было [15].

Интраперитонеальная химиотерапия

Появление этого метода относится к 1978 г. и связано с именем R.L. Dedrick, который теоретически обосновал целесообразность и перспективность изучения интраперитонеального введения химиопрепаратов при раке яичников. Фактически такой вариант введения цитостатиков можно рассматривать как попытку интенсификации химиотерапии за счет повышения концентрации лекарства в брюшной полости. Однако эффект при интраперитонеальном введении реализуется только в поверхностном слое опухоли, поэтому при больших опухолевых массах использовать этот метод нецелесообразно. С этих позиций больные с небольшими, зачастую микроскопическими, резидуальными проявлениями болезни являются идеальной когортой для интраперитонеальной химиотерапии. В течение последнего десятилетия появились результаты в общей сложности 8 рандомизированных исследований, в которых оценивалась эффективность и переносимость интраперитонеальной химиотерапии в первой линии лечения рака яичников. Во всех исследованиях принимали участие больные, перенесшие хирургическое лечение. В 7 из них стандартный внутривенный режим химиотерапии

сравнивался с комбинированным (внутривенным и интраперитонеальным) введением цитостатиков, в 8-м исследовании интраперитонеальная консолидирующая терапия сравнивалась с наблюдением без лечения, в этом исследовании приняли участие больные после хирургического вмешательства и стандартной индукционной химиотерапии. Из числа исследований, давность которых позволяет оценить отдаленные результаты, в большинстве работ продемонстрированы преимущества интраперитонеальной химиотерапии как в показателях безрецидивной (GONO, 2000; GOG-114/SWOG, 2001; EORTC-55875, 2003; GOG-172, 2006), так и общей (SWOG/GOG-104, 1996; GONO, 2000; GOG-114/SWOG, 2001; EORTC-55875, 2003; GOG-172, 2006) выживаемости. Между тем детальный анализ каждого из исследований обнаруживает в дизайне ряд изъянов, касающихся главным образом, различий в дозовой интенсивности и продолжительности лечения в сравниваемых группах, что является принципиальным. Кроме того, остается целый ряд нерешенных вопросов, касающихся показаний для данного метода, выбора оптимального режима и продолжительности лечения, метода введения препаратов в брюшную полость, целесообразности сочетания с гипертермией и др. Все это не позволяет пока рекомендовать интраперитонеальный способ введения цитостатиков в качестве стандарта первой линии лечения. Между тем очевидно, что это реальный путь повышения эффективности лечения, который заслуживает нашего внимания и дальнейшего изучения [7].

Лечение рецидивов рака яичников

Современная химиотерапия при условии адекватного проведения позволяет добиться ремиссии заболевания примерно у 75 % больных, включая 40 % полных регрессий, однако хорошо известно, что примерно у 50 % больных в различные сроки (в среднем через 16–18 месяцев) возникают рецидивы. Терапия рецидивов представляет собой наиболее дискуссионный раздел онкогинекологии. Более или менее четко можно сформулировать лишь стратегические задачи, общие для подавляющего большинства онкологических больных с диссеминированной болезнью: терапия рецидивов носит паллиативный характер, и, с учетом этого, ее основными целями являются продление жизни и улучшение ее качества за счет уменьшения или, по возможности, полного устранения симптомов, обусловленных опухолевым ростом. Однако тактические вопросы, в частности кого, как и когда лечить по поводу рецидивов рака яичников, пока не решены, о чем свидетельствует полное отсутствие каких бы то ни было указаний на этот счет, например, в рекомендациях Европейского общества медицинской онкологии, на которые мы ссылались выше.

Чем лечить рецидивы? Единственное более или менее устоявшееся положение касается деления рецидивов на платиночувствительные, возникшие по прошествии 6 и более месяцев после завершения предыдущей платиносодержащей химиотерапии, и платинорезистентные (к этой же группе примыкают и платинорефрактерные), возникшие в ближайшие 6 месяцев после окончания платиносодержащей химиотерапии или на фоне нее. В первом случае (платиночувствительные рецидивы) режим химиотерапии следующей линии должен базироваться на производных платины и может даже полностью повторить предыдущую комбинацию. Сложнее обстоит дело с платинорезистентными рецидивами, поскольку понятно, что назначение производных платины в этой ситуации

бессмысленно и лечение должно проводиться с использованием других цитостатиков. В число кандидатов для лечения рецидивов входят таксаны (паклитаксел и доцетаксел, если они не использовались ранее), топотекан, липосомальный доксорубин, гемцитабин, оксалиплатин (несмотря на то что он является производным платины, согласно данным литературы, может быть эффективным при резистентности к цис- и карбоплатину), пероральный этопозид, винорельбин, ифосфамид, алтретамин, тамоксифен; может обсуждаться также назначение экспериментальных препаратов в рамках клинических исследований. Из этого большого числа лекарственных средств преимущества, безусловно, имеют таксаны [14], однако сегодня значительная часть больных получают их в режимах химиотерапии первой линии. Что касается других препаратов, то, к сожалению, сегодня мы не располагаем убедительными данными, которые позволяли бы определить оптимальные режимы и последовательность использования цитостатиков, поскольку эффективность их сопоставима и колеблется в пределах 20–30 %, а прямые адекватно спланированные сравнительные исследования при рецидивах рака яичников не проводились. Прояснить ситуацию в известной степени могли бы результаты рассмотренного выше исследования GOG-182, несмотря на то, что оно касалось первой линии химиотерапии, однако, как мы уже говорили, предварительные данные пока не выявили преимуществ какого-либо из препаратов – участников этого исследования. Остается открытым и вопрос о количестве цитостатиков, включаемых в схему лечения рецидива: монотерапия или полихимиотерапия? Поэтому выбор варианта лечения платинорезистентных рецидивов по-прежнему остается делом произвольным и в нашей стране определяется в наибольшей степени доступностью лекарственных средств.

Большое количество споров связано с вопросом, когда начинать лечение рецидива. Ни для кого не секрет, что зачастую первым и единственным признаком прогрессирования при раке яичников является рост маркера СА-125. Этот маркер, не будучи строго специфичным для рака яичников (может быть повышен при других злокачественных новообразованиях, циррозе печени, перитоните, панкреатите, эндометриозе, лейомиоме матки, овариальных кистах, воспалительных процессах в малом тазу), является большим подспорьем при постановке диагноза (его уровень повышен более чем у 90 % больных с распространенным процессом) и в процессе лечения, помогая оценить эффект терапии и прогноз заболевания, а на этапе наблюдения в большинстве случаев является предвестником рецидива болезни [12, 16]. Действительно, примерно у 70 % больных повышение уровня СА-125 является первым и в течение некоторого времени может быть единственным проявлением болезни. Появление других клинических признаков рецидива, регистрируемых с помощью инструментальных методов исследования, и, тем более, возникновение жалоб может запаздывать на многие месяцы и, по данным литературы, составляет в среднем 4 месяца, колеблясь от одного до 27 (!) месяцев [17, 18].

В ряде регламентирующих документов (например, консенсус рабочей группы по раку яичников, 1993; митинг гинекологической онкологической группы (GOG), 1994) использование СА-125 в рутинной практике рекомендуется только для мониторинга эффективности лечения; какие-либо рекомендации относительно использования этого маркера при отсутствии других проявлений болезни, в т. ч. для ранней диагностики рецидива, а так-

же для принятия решения о начале лекарственной терапии рецидива отсутствуют [1, 4]. В рекомендациях Европейского общества медицинской онкологии, на которые мы ссылались выше, определение уровня СА-125 на этапе наблюдения рекомендуется производить при каждом визите, а его повышенный уровень является основанием для проведения инструментального обследования [5].

Нужно ли начинать лечение при маркерном рецидиве? Сегодня нет аргументов в пользу того, что немедленное или, наоборот, отсроченное начало терапии рецидива предпочтительно с точки зрения выигрыша в продолжительности жизни и улучшения ее качества. Что это означает для клинициста? Учитывая, что химиотерапия рецидивов является паллиативной и в т. ч. направлена на купирование симптомов, обусловленных опухолевым ростом, наиболее логичной при изолированном росте СА-125 представляется тактика наблюдения (без лечения) до появления жалоб или визуализируемых с помощью инструментальных методов проявлений болезни.

С другой стороны, принимая во внимание довольно четкую взаимосвязь между ростом СА-125 и последующим прогрессированием болезни, может обсуждаться немедленное начало противоопухолевой терапии. Однако следует учесть, что при этом мы будем фактически лечить некую «цифру на бумаге», поскольку на этом этапе у больной отсутствуют какие-либо жалобы, обусловленные проявлениями болезни, так как и самих-то проявлений болезни нет. Таким образом, памятуя об одной из двух стратегических задач – улучшении качества жизни, можно однозначно утверждать, что в этой ситуации мы его только ухудшим за счет побочных реакций химиотерапии. Между тем период изолированного роста СА-125, как указывалось выше, может быть довольно долгим, иногда многие месяцы, в течение которых пациентка могла бы вести полноценный образ жизни и не испытывать неудобств, связанных с лечением. Единственным аргументом в пользу немедленного начала химиотерапии в этой ситуации может быть тревожное состояние больной, обусловленное информацией о повысившемся уровне СА-125 и, безусловно, ухудшающее качество жизни. В этой ситуации необходимо детально обсудить с женщиной все возможные сценарии развития событий, и в том случае, если она продолжает настаивать на проведении лечения, как это ни парадоксально звучит, уступить ее просьбе. Здесь, однако, уместно еще раз обратить внимание читателей на неспецифичность маркера СА-125 и в качестве примера представить клиническое наблюдение М. Markman с соавт. [6], касающееся пациентки, у которой диагноз рецидива рака яичников был поставлен не только на основании повышенного СА-125, но и массивного объемного образования в брюшной полости. На фоне химиотерапии был отмечен смешанный эффект в виде выраженного падения уровня СА-125 при минимальном изменении со стороны объемного образования в брюшной полости, обуславливавшего интенсивный болевой синдром. Это послужило основанием для выполнения лапаротомии как для уточнения диагноза, так и устранения болевого синдрома. Итогом хирургического вмешательства было обнаружение в брюшной полости воспалительного псевдоопухолевого инфильтрата при полном отсутствии жизнеспособной опухоли. Этот же автор в более поздней публикации представляет ряд клинических наблюдений, также свидетельствующих о том, что уровень СА-125 не всегда может надежно отражать индивидуальные особенности течения болезни, темп прогресси-

вания и тяжесть симптомов и потому должен оцениваться критично при принятии решения о начале терапии, ее прекращении или изменении [18]. Иными словами, начиная лечение по поводу рецидива рака яичников, особенно только маркерного, необходимо иметь максимально возможную в данной клинической ситуации уверенность в правильности поставленного диагноза.

Некоторые специалисты предпочитают вообще не определять уровень СА-125 на этапе наблюдения до появления клинических проявлений болезни, и это не лишено здравого смысла, поскольку как раз и решает проблему постоянного эмоционального напряжения пациентки в ожидании результата анализа. В любом случае, пока не доказаны преимущества терапии маркерного рецидива, все рассмотренные варианты ведения больных, с определенными оговорками, имеют право на существование, однако еще раз подчеркнем, что проведение химиотерапии по поводу изолированного повышения СА-125 все-таки остается весьма спорным вопросом [4].

Большие надежды на решение этой проблемы связаны с исследованием OV05, единственным в своем роде, предварительные результаты которого ожидаются в 2008 г. Целью его как раз и является ответ на вопрос, когда же нужно начинать лечение рецидива рака яичников. В исследовании оценивается общая выживаемость и, что очень важно, качество жизни и экономические аспекты в двух группах больных: в первой группе лечение рецидива начинается немедленно при повышении СА-125, во второй группе химиотерапия назначается только по клиническим показаниям, и ни врачи, ни пациентки не информируются об уровне СА-125. Остается надеяться, что результаты этой работы прольют свет на один из наиболее дискуссионных вопросов в лечении рака яичников. Однако, если лечение маркерного рецидива не окажется более эффективным в отношении отдаленных результатов и качества жизни, это будет весомым аргументом в пользу отказа от определения СА-125 в процессе наблюдения за больными в ремиссии, поскольку, помимо финансовых затрат, эта процедура безусловно является причиной хронического стресса у значительного числа пациенток.

Какое количество линий химиотерапии нужно проводить при раке яичников? Зачастую бывает сложно отказаться пациентке в продолжении лечения, хотя становится очевидным, что болезнь приобрела резистентность. S. Nishio с соавт. ретроспективно оценили эффективность химиотерапии третьей и четвертой линией у 183 больных с рецидивами рака яичников. В качестве терапии первой линии все больные получали режимы с включением таксанов и производных платины; 55 больных получили химиотерапию третьей линии с использованием режимов на основе производных платины и/или таксанов (36 больных) или другие комбинации (19 больных). Эффективность химиотерапии третьей линии составила 34,5 % и существенно не зависела от продолжительности эффекта предыдущей линии (31,4 % и 37,3 % при длительности эффектов менее 6 месяцев и от 6 и более месяцев соответственно); медиана времени до прогрессирования составила 5 (1–19) месяцев, медиана продолжительности жизни – 12 (2–38) и существенно ($p = 0,002$) различалась в зависимости от продолжительности эффекта предыдущей химиотерапии (8 и 12 месяцев при длительности эффекта менее 6 и от 6 и более месяцев соответственно). Из 47 больных с прогрессированием после третьей линии химиотерапии 29 получили в дальнейшем четвертую линию химиотерапии, эффективность ко-

торой составила 27,5 %, медиана времени до прогрессирования – 3 (0–11) месяца. Медиана продолжительности жизни 18 больных, не получавших химиотерапию четвертой линии, была существенно ($p = 0,01$) ниже, чем у 29 больных, получавших ее: 2 (2–16) и 7 (2–25) месяцев соответственно. Таким образом, по мнению авторов, химиотерапия третьей и четвертой линией способна оказать влияние на продолжительность жизни, а эффект предыдущей линии лечения может предсказать ответ на последующую [13]. Между тем необходимы широкомасштабные проспективные исследования для того, чтобы подтвердить эту гипотезу.

Мы рассмотрели далеко не все дискуссионные аспекты терапии рака яичников и отнюдь не ставили целью дать ответы на все рассмотренные вопросы. Мы попытались лишь представить разные, порой противоположные, точки зрения и взглянуть на проблемы под другим углом, ведь лечение больного – это, в первую очередь, процесс творческий, требующий клинического мышления, и, конечно, не ограничивающийся слепым выполнением рекомендаций, пусть даже самых совершенных, поскольку проблемы реального пациента гораздо более многообразны и всегда индивидуальны, а поэтому, как правило, полностью не укладываются ни в одну классификацию или свод правил.

Литература

1. Allen DG, Baak J, Belpomme D, et al. Advanced epithelial ovarian cancer // *Ann Onc*, 1993; 4: 583–8.
2. Berek S., Karnik Lee N., Cheung M.K. et al. The therapeutic benefit of extensive lymphadenectomy in advanced stage ovarian cancer // *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2006;24:650s. Abstract 15010.
3. Bookman M. A. GOG0182-ICON5: 5-arm phase III randomized trial of paclitaxel (P) and carboplatin (C) vs. combinations with gemcitabine (G), PEG-liposomal doxorubicin (D), or topotecan (T) in patients (pts) with advanced-stage epithelial ovarian (EOC) or primary peritoneal (PPC) carcinoma // *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2006;24:256s. Abstract 5002.
4. Christian MC, Trimble EL. Salvage chemotherapy for epithelial ovarian cancer // *Gyn Onc* 1994; 55: 143–50.
5. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of epithelial ovarian carcinoma // *Ann Onc* 16 (suppl 1): i13–i15, 2005.
6. Markman M, Kennedy A, Kim J. Potential clinical utility of CA-125 in responsive but persistent large-volume ovarian cancer following platinum-based chemotherapy // *Gyn Onc*, 2001; 83 (3): 593–5.
7. Markman M, Walker JL. Intraperitoneal Chemotherapy of Ovarian cancer: A review, With Focus on Practical Aspects of Treatment // *JCO* 2006; 24: 6.
8. Markman M, Webster K, Zanotti K, et al. Examples of the marked variability in the relationship between the serum CA-125 antigen level and cancer-related symptoms in ovarian cancer // *Gyn Onc*, 2004 Jun; 93 (3): 715–7.
9. Markman M., Liu P., Wilczynski S., et al. Survival (S) of ovarian cancer (OC) patients (pts) treated on SWOG9701/GOG178: 12 versus (v) 3 cycles (C) of monthly single-agent paclitaxel (PAC) following attainment of a clinically defined complete response (CR) to platinum (PLAT)/PAC // *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2006; 24:257s. Abstract 5005.
10. Markman M., Liu P.Y., Wilczynski S. et al. 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 Gynecologic Oncology Group Trial // *JCO* 2003 21: 2460–2465.
11. Munro E. G., Karnik Lee N., Cheung M. K. et al. The role of extensive lymphadenectomy in stage I ovarian cancer // *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2006; 24: 72s. Abstract 5069.
12. Nadal R. M., Ojeda B. M., Artigas V. et al. Stratification of the normal range of CA125 after chemotherapy as a predictive factor in carcinoma of the ovary // *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2006; 24:270s. Abstract 5059.
13. Nishio S, Katsumata N, Matsumoto K, et al. Analysis of third-line and forth-line chemotherapy for recurrent ovarian cancer treated with first-line platinum/taxane regimens // *Proc ASCO*, 2006; abstr. 15045.
14. Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, et al.: Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet* 361 (9375): 2099–106, 2003.
15. Pfisterer J, Weber B, DuBois A, et al. Paclitaxel/carboplatin vs. paclitaxel/carboplatin followed by topotecan in first line treatment of advanced ovarian

cancer. Mature results of a Gynecologic Cancer Intergroup phase III trial of the AGO OVAR and GINECO. Proc ASCO 2005; 23: 456s. Abstr LBA5007.

16. Riedinger JM, Wafflart J, Ricolleau G, et al. CA 125 half-life and Ca 125 nadir during induction chemotherapy are independent predictors of epithelial ovarian cancer outcome: results of a French multicentric study // Ann Onc 17: 1234–1238, 2006.

17. Rustin GJS, Van der Burg MEL, Berek JS. Tumor markers // Ann Jnc, 1993; 4: (suppl 4) 71–7.

18. Van der Burg MEL, Lames FB, Verweij J. The role of CA 125 in the early diagnosis of progressive disease in ovarian cancer // Ann Onc, 1990; 1: 301–2.

Гастроинтестинальные стромальные опухоли – современные возможности лекарственного контроля

А.А. Мещеряков

Резюме

Гастроинтестинальные стромальные опухоли – новая разновидность сарком желудочно-кишечного тракта. До недавнего времени хирургическое лечение было единственным методом лечения данной опухоли. В последнее время в рациональной фармакотерапии опухолей появилось новое направление – таргетная терапия. Иматиниб – первый ингибитор рецепторной тирозинкиназы, зарегистрированный в клинической практике. Иматиниб показал высокую эффективность при гастроинтестинальных стромальных опухолях: продолжительность жизни больных с диссеминированными гастроинтестинальными опухолями увеличилась более чем в два раза.

Гастроинтестинальные стромальные опухоли (gastrointestinal stromal tumor, GIST, ГИСО) совсем недавно выделены в отдельную нозологическую единицу, но, несмотря на короткий промежуток времени, мы уже знаем об этой опухоли намного больше, чем о многих других давно известных новообразованиях.

В 1998 г. две исследовательские группы показали идентичность фенотипических характеристик клеток Кахала с ГИСО и наличие мутации рецептора c-kit (KIT), приводящей к его безлигандной активации (Kind-blom et al., 1998; Hirota et al., 1998). Патогенез ГИСО оказался уникальным среди солидных (негематологических) опухолей: опухолевая прогрессия вызвана одиночной мутацией c-kit (KIT) или PDGFR β . Более того, блокирование активированного рецептора (c-kit или PDGFR β) приводит к выраженному противоопухолевому эффекту, а резистентность, развивающаяся на фоне лечения, связана с вторичными мутациями того же рецептора.

С клинической точки зрения ГИСО являются самыми частыми мезенхимальными опухолями желудочно-кишечного тракта. Заболеваемость составляет около 15 случаев на один миллион населения в год. Пик заболеваемости приходится на 55–65 лет. Большая часть опухолей (60–70 %) развивается в желудке. Абсолютное большинство ГИСО являются злокачественными. Наиболее частыми локализациями метастазов является печень и брюшина.

При морфологической диагностике ГИСО обязательно применение иммуногистохимического ис-

следования; 95–97 % опухолей экспрессируют c-kit. До открытия биологических особенностей ГИСО и выделения в самостоятельную нозологическую единицу опухоль относилась к общей группе сарком. Единственным методом лечения всех сарком туловища, в т. ч. и ГИСО, было удаление первичной или рецидивной опухоли. Было известно также о выраженной резистентности сарком желудочно-кишечного тракта к химиотерапии. Наиболее часто применялся доксорубицин и дакарбазин. Но ни монокимиотерапия, ни наиболее часто применяющаяся комбинация MAID не были эффективны: эффективность лечения составляла от 0 до 27 %, медиана общей выживаемости – 14–18 месяцев (Joensuu et al., 2002).

Новая эра в лечении ГИСО началась с появления таргетного препарата – иматиниба (гливек). Иматиниб – низкомолекулярный селективный ингибитор тирозинкиназной активности c-kit, PDGFR β , PDGFR γ , c-FMS, BCR-ABL, ABL и ARG. Блокирование c-kit и/или PDGFR β (второй тип рецептора, мутации которого встречаются при ГИСО) в опухоли индуцирует антипролиферативный и проапоптотический эффект.

Молекулярные характеристики мутации (экзон, в котором произошли мутации) влияют на эффективность таргетной терапии иматинибом. Современная характеристика ГИСО предусматривает молекулярную характеристику новообразования. Наилучшие результаты лечения достигаются при мутации в 11 экзоне для c-kit, терапия не эффективна при отсутствии мутации c-kit и PDGFR β .

В 2001 г. Н. Joensuu опубликовал результат лечения иматинибом первой пациентки, получавшей лечение с марта 2000 г. Результат лечения был впечатляющим: частичная регрессия опухоли достигнута через месяц с полным метаболическим эффектом по ПЭТ. Через 8 месяцев частичная регрессия опухоли сохранялась. В кратчайшие сроки были организованы исследования I–II фазы, первые результаты которых были опубликованы уже в 2001 г., подтвердившие первый опыт применения иматиниба.

Неэффективность химиотерапии и удивительная противоопухолевая активность иматиниба послужили поводом для самой быстрой в современной истории регистрации препарата.

В настоящее время опубликованы отдаленные результаты исследования II фазы и результаты двух крупных исследований III фазы.

Длительность ремиссии при применении иматиниба представлена на основании результатов II фазы исследования (Blanke et al., 2006). Медиана наблюдения за 147 больными с нерезектабельными или диссеминированными ГИСО составила 52 месяца. Медиана длительности эффекта составила 27 месяцев. Интересно отметить, что при мутации в 11 экзоне c-kit медиана выживаемости не достигнута, а при мутации в 9 экзоне медиана выживаемости была значительно меньшей – 45 месяцев.

Оба исследования III фазы сравнили два дозовых режима применения иматиниба – 400 мг и 800 мг – и постарались ответить на вопрос об эффективности повышения дозы препарата при прогрессировании заболевания.

J. Zalcberg опубликовал результаты лечения 946 пациенток с ГИСО в рамках исследования