

© А.И. Мелько, И.И. Ушаков,
Л.А. Ашрафян, Е.Ф. Кира

Институт усовершенствования врачей
ФГУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова
Росздрава»: кафедра женских болезней и
репродуктивного здоровья, Москва;
Государственный институт
усовершенствования врачей МО РФ:
кафедра онкологии, Москва;
Главный военный клинический госпиталь
им. Н.Н. Бурденко, Москва

ЦИТОСТАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ РАКА ЯИЧНИКОВ IV СТАДИИ

■ В когортное исследование включено 74 больных IV стадией рака яичников. Наилучшие результаты лечения были получены при применении платиносодержащих схем с паклитакселом. Наименьшая выживаемость была при лечении больных неплатиновыми схемами.

■ **Ключевые слова:** рак яичников, IV стадия, химиотерапия, таксол, карбоплатин

Разработка методов лечения IV стадии рака яичников остается актуальной проблемой медицины. Занимая по заболеваемости третье место среди онкогинекологической патологии, рак яичников остается ведущей причиной смерти онкогинекологических больных. Это обусловлено тем, что в момент постановки диагноза более чем две трети больных имеют распространенный опухолевый процесс. В России в 2002 году из 12116 заболевших раком яичников у 25,2 % была IV стадия [1]. Более того, по данным Janni W. J. и соавт. (2000), у хирургически стадированных больных с I–III стадиями заболевания при исследовании костного мозга моноклональными антителами к цитокератину, микрометастазы рака яичников выявляются у 30 % обследованных [3].

Стандартной схемой цитостатического лечения диссеминированного рака яичников считается комбинация препаратов платины с таксанами. Это положение основано на результатах международных многоцентровых исследований GOG-111, GOG-132, OV-10 [4, 5, 6]. В то же время в исследовании ICON3 не было выявлено преимуществ таксаносодержащих схем полихимиотерапии по сравнению с безтаксановыми при лечении этой категории больных [2]. Кроме того, в большинстве исследований в анализируемую группу объединяются III и IV стадии заболевания, что затрудняет оценку эффективности различных программ лечения больных IV стадией рака яичников.

Цель исследования — оценка эффективности различных схем противоопухолевой химиотерапии у больных раком яичников IV стадии.

Материал и методы исследования

В ретроспективном когортном исследовании за 17,5 лет (январь 1988 – июнь 2005 годов) проанализированы результаты лечения 74 больных раком яичников IV стадии, лечившихся в ГВКГ имени Н.Н. Бурденко. Оценка эффективности противоопухолевой химиотерапии проведена у 72 больных, так как 2 пациентки умерли в раннем послеоперационном периоде. Больные были разделены на 3 группы в зависимости от схемы цитостатического лечения. В первой группе была 31 больная. Лечение в этой группе проводилось неплатиновыми схемами (циклофосфан по 150 мг/м² внутримышечно с 1-го по 14-й дни, адриамицин 40 мг/м² внутривенно в 1-й и 8-й дни, фторурацил 600 мг/м² внутривенно в 1-й и 8-й дни или циклофосфан по 150 мг/м² внутримышечно с 1-го по 14-й дни, метатрексат по 30 мг/м² внутривенно в 1-й и 8-й дни, фторурацил 600 мг/м² внутривенно в 1-й и 8-й дни). Вторую группу

Таблица 1

Результаты лечения больных IV стадией рака яичников бесплатиновыми и платиносодержащими схемами

Результат лечения			Бесплатиновые схемы (I группа)	Платиновые схемы (II группа)
Ответ опухоли	полная регрессия, абс/М ± m %		0/0	2/18,2 ± 11,6
	частичная регрессия, абс/М ± m %		3/9,7 ± 5,3	2/18,2 ± 11,6
	стабилизация, абс/М ± m %		10/32,3 ± 8,4	4/36,4 ± 14,5
	прогрессирование, абс/М ± m %		18/58,1 ± 8,9	3/27,3 ± 13,4
	всего, абс/%		31/100	11/100
Выживаемость	без прогрессии опухоли 2-летняя	медиана, мес.	8	6
		%	0	20
	общая 3-летняя	медиана, мес.	7	17
		%	0	28

составили 11 больных, лечившихся препаратами платины (цисплатин 75–100 мг/м² или карбоплатин AUC 5) с циклофосфаном 750 мг/м². В третьей группе было 30 больных, лечение которым проводилось препаратами платины (цисплатин 75–100 мг/м² или карбоплатин AUC 5) с таксанами (таксол или паклитаксел 135 мг/м² 24-часовая инфузия). Премедикация выполнялась по стандартной методике.

Эффективность лечения оценивалась по ответу опухоли, клиническому (КО) и объективному ответу (ОО), общей выживаемости. Общая выживаемость при сравнении первой и второй групп определялась в период 36 месяцев, т.к. более 4 лет в этих группах не прожила ни одна больная. При сравнении второй и третьей групп общая выживаемость оценивалась в период 5 лет. Выживаемость без прогрессии опухоли определялась в период 24 месяцев, т.к. во всех группах не было больных, переживших 3-летний период без прогрессирования заболевания. При оценке выживаемости рассчитывались показатели медианы выживаемости.

Оценка показателей уровня опухолевого ответа проводилась в соответствии с критериями International Union Against Cancer [7]. ОО определяли как сумму полных и частичных регрессов, КО опухоли как сумму полных, частичных регрессов и стабилизации заболевания. Выживаемость без прогрессии опухоли определялась как процент больных, проживших без прогрессирования заболевания в определенный временной интервал — от даты диагностики заболевания до момента прогрессирования заболевания. Общая выживаемость определялась как процент больных, живших в интервал времени от даты диагностики заболевания до летального исхода от любой причины. Медиана выживаемости определялась как временной интервал, который пережили 50 % больных.

Статистическая обработка результатов проводилась непараметрическими методами с расчетом

относительных величин, точного двухстороннего критерия Фишера и критерия χ^2 . Различия в выживаемости оценивались по критерию Лог-ранк с построением кривых Каплан-Майера. Поправка на множественность сравнений не вводилась.

Больные в сравниваемых группах были стратифицированы по возрасту, гистологическому типу, степени дифференцировки опухоли, локализации метастазов, объемам хирургических вмешательств и числу циклов химиотерапии.

Результаты исследования

При оценке эффективности лечения первой и второй групп выявлены достоверные различия по всем критериям (табл. 1). В группе больных, лечившихся бесплатиновыми схемами, частичная регрессия опухоли достигнута у 9,7 % (3), стабилизация опухолевого процесса — у 32,3 % (10). Полной регрессии опухоли не удалось достичь ни у одной больной. Прогрессирование опухолевого процесса на фоне проводимого лечения было у 58,1 % (18). В группе больных, лечившихся платиновыми схемами, полной регрессии опухоли удалось достичь у 18,2 % (2), частичной регрессии — у 18,2 % (2), стабилизации опухолевого процесса — у 36,4 % (4). Заболевание прогрессировало на фоне проводимого лечения у 27,3 % больных (3).

КО, ОО опухоли при бесплатиновых схемах составили 41,9 ± 8,8 % (13) и 9,8 ± 5,3 % (3), при платиносодержащих схемах — 72,7 ± 13,4 % (8) и 36,46 ± 14,5 % (4), соответственно ($p < 0,05$ между группами). Двухлетняя выживаемость без прогрессии опухоли статистически достоверно не различалась между группами. В группе лечения бесплатиновыми без прогрессии опухоли 2 года не пережила ни одна больная, в группе платиносодержащих схем этот показатель составил 21 %. Однако медианы выживаемости были практически одинаковыми — 8 и 6 месяцев (см. табл. 1). Общая 3-летняя выживаемость при лечении пла-

Таблица 2

Результаты лечения больных IV стадией рака яичников платиновыми схемами без таксанов и с таксанами

Результат лечения			Платина с циклофосфаном (II группа)	Платина с таксанами (III группа)
Ответ опухоли	полная регрессия, абс/М ± m %		2/18,2 ± 11,6	18/60,0 ± 8,9
	частичная регрессия, абс/М ± m %		2/18,2 ± 11,6	5/16,7 ± 6,8
	стабилизация, абс/М ± m %		4/36,4 ± 14,5	6/20,0 ± 7,3
	прогрессирование, абс/М ± m %		3/27,3 ± 13,4	1/3,3 ± 3,3
	всего, абс/%		11/100	30/100
Выживаемость	без прогрессии опухоли 2-летняя	медиана, мес.	6	15
		%	20	20
	общая 5-летняя	медиана, мес.	17	52
		%	0	28

тиносодержащими схемами составила 28 % с медианой 17 месяцев. В группе больных, лечившихся бесплатиновыми схемами, не было больных, проживших 3 года при медиане 7 месяцев.

Анализируя результаты лечения платиновыми схемами без таксанов и с таксанами, были получены достоверные различия по всем оцениваемым критериям за исключением выживаемости без прогрессии опухоли (табл. 2). В группе больных, лечившихся платиновыми схемами без таксанов, уровень опухолевого ответа был значительно ниже. Полной регрессии опухоли удалось достичь у 18,2 % (2), частичной регрессии — у 18,2 % (2), стабилизации опухолевого процесса — у 36,4 % (4). При этом у 27,3 % больных (4) заболевание прогрессировало на фоне проводимого лечения. При лечении схемами полихимиотерапии, содержащими таксол или паклитаксел, полная регрессия опухоли достигнута у 60 % (18), частичная регрессия — у 16,7 % (5), стабилизация опухолевого процесса — у 20 % (6). Прогрессирование опухолевого процесса на фоне проводимого лечения было у 1 больной (3,3 %).

При лечении таксаносодержащими схемами КО, ОО опухоли были также выше по сравнению с бестаксановыми режимами и составили $96,7 \pm 3,3$ %, и $76,7 \pm 7,7$ %. Данные показатели эффективности лечения в группе больных, лечившихся препаратами платины с циклофосфаном, не превысили $72,7 \pm 13,4$ % и $36,4 \pm 14,5$ % ($p < 0,05$ между группами).

Двухлетняя выживаемость без прогрессии опухоли была одинаковой в группах и составила 20 %. Однако медиана выживаемости больных, лечившихся схемами с включением таксола или паклитакселя, была 15 месяцев, а при лечении без таксанов — 6 месяцев (табл. 2). Общая 5-летняя выживаемость при лечении таксанами составила 28 % с медианой 52 месяца. В группе больных, лечившихся производными платины с циклофосфаном, не было больных, проживших 5 лет. Меди-

ана общей 5-летней выживаемости в этой группе составила 17 месяцев ($p = 0,02$ между группами).

Обсуждение результатов

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности платиносо-держущих схем по сравнению с бесплатиновыми. Однако у незначительной части больных, в связи с соматическим статусом, индивидуальной непереносимостью препаратов платины или таксанов, и в настоящее время приходится применять бесплатиновые и бестаксановые схемы лечения. Преимущества таксаносодержащих схем по сравнению с платиновыми без таксанов были выявлены по большинству критериев эффективности лечения, оцениваемых в данном исследовании. Отсутствие достоверных различий в сравниваемых группах по критерию выживаемости без прогрессии опухоли может быть обусловлено недостаточной статистической мощностью групп. По этому критерию анализировалась выживаемость у 8 человек второй группы и у 30 человек третьей группы, т.к. при анализе по данному критерию в эти группы не включались больные с прогрессированием заболевания на фоне проводимой терапии. В период от 3 до 24 месяцев выживаемость без прогрессии опухоли была выше в группе больных, получавших таксаны, — кривые выживаемости в сравниваемых группах в этот период времени не имели общих точек соприкосновения.

Выводы

1. У больных раком яичников IV стадии платиносо-держущие схемы противоопухолевой химиотерапии по сравнению с бесплатиновыми являются более эффективными по критериям опухолевого ответа и общей 3-летней выживаемости.

2. Эффективность лечения рака яичников IV стадии статистически значимо выше при включении в платиносо-держущие схемы препаратов

таксанового ряда, что позволило достичь у этой категории больных (28 %) общей 5-летней выживаемости.

Литература

1. Злокачественные новообразования в России в 2002 году (заболеваемость и смертность) / Под. ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. — М., 2004. — 180 с.
2. *Harper P.G. Medical Research Council Clinical Trials Unit: Phase III Randomized Study of TAX/CBDCA vs CBDCA or CAP (CTX/DOX/CDDP) for Advanced Ovarian Cancer (Summary Last Modified 10/98), MRC-ICON3, Clinical trial, Closed.
3. Janni W.J. Prognostic significance of disseminated tumor cells in bone marrow of patients with primary diagnosed ovarian cancer / Janni W.J., Hepp F., Kantenich C. [et al.] // Program and abstracts of the American Society of Clinical Oncology: 36-th Annual Meeting. — New Orleans, 2000. — Abstract 1517.
4. *McGuire W.P. Gynecologic Oncology Group: Phase III Comparison of CACP/CTX vs CACP/TAX in Patients with Suboptimal Stage III and Stage IV Epithelial Ovarian Carcinoma (Summary Last Modified 06/97), GOG-111, Clinical trial, Completed.
5. *Muggia F.M. Gynecologic Oncology Group: Phase III Randomized Study of CDDP vs TAX vs CDDP/TAX in Patients with Suboptimal Stage III/IV Ovarian Epithelial Carcinoma (Summary Last Modified 02/93), GOG-132, Clinical trial, Completed.
6. *Pecorelli S.L. European Organization for Research and Treatment of Cancer: Phase III Randomized Study of TAX/CDDP vs CTX/CDDP in Patients with Advanced Epithelial Ovarian Cancer (Summary Last Modified 08/94), EORTC-55931, Clinical trial, Closed.
7. UICC — Manual of Adult and Pediatric Medical Oncology / Ed. S. Monfardini, K. Brunner, D. Crowther [et al.]. — Berlin, 1987.

* — материалы клинических исследований без официальных публикаций.

CYTOSTATIC THERAPY OF STAGE IV OVARIAN CANCER

Mel'ko A.I., Ushakov I.I., Ashrafian L.A., Kira E.F.

■ **Summary:** A cohort investigations consisted of 74 patients of IV stage cancer ovarian. The best results of a survival were obtained in the group patients who were treated carboplatin/cisplatin and paclitaxel. Results of survival for patients who were treated no carboplatin/cisplatin and paclitaxel chemotherapy was worse.

■ **Key words:** ovarian cancer; IV stage; chemotherapy; taxol; carboplatin