

ВОЗМОЖНОСТИ КОМБИНАЦИИ ТАКСОЛ/КАРБОПЛАТИН В ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКА IIВ—IV СТАДИЙ (ПЕРВЫЙ МНОГОЦЕНТРОВОЙ РОССИЙСКИЙ ОПЫТ)

Ж.А. Мартынова, И.В. Поддубная
Кафедра онкологии ГОУ ДПО РМАПО, Москва

COMBINATION OF TAXOL WITH CARBOPLATIN IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH STAGES IIВ-IV OVARIAN CANCER (FIRST MULTI-CENTER EXPERIENCE IN RUSSIA)

Zh.A. Martinova, I.V. Poddubnaya

Department of Oncology, Russian Medical Academy for Post-Graduate Education, Moscow

Taking into account the fact that the treatment of advanced ovarian cancer includes cytoreductive surgery and chemotherapy, it is important to take advantage of contemporary highly effective agents. In 2003 the Regional program for optimization of ovarian cancer treatment in Cancer centers of Russia was initiated: 100 patients from 22 Cancer dispensaries received combination chemotherapy with Taxol at the dose of 175 mg/m² as 3 hours intravenous infusion, then Carboplatin at the dose to obtain AUC=5,0 (TCb scheme). As a result of this multi-center study, the effectiveness of TCb scheme as first line chemotherapy was confirmed. The scheme can be successfully implemented in Cancer Centers.

Рак яичника (РЯ) является основной причиной смерти женщин от онкогинекологических заболеваний в России. В 2005 г. в Российской Федерации (РФ) выявлено 12 338 больных РЯ, из них 38,6% — в III стадии заболевания и 23,9% — в IV. Всего в нашей стране в 2005 г. находилось под наблюдением 75 195 больных РЯ, летальность на первом году после постановки диагноза составила 28,7% [1]. От РЯ в России погибает 49—56% всех онкогинекологических больных [2]. В 2005 г. в РФ от РЯ умерли 7434 больных (5,7% всех злокачественных новообразований) [1]. По данным Международного агентства по изучению рака, ежегодно в мире более 100 тыс. женщин умирает от РЯ [1]. В США и странах Западной Европы стандартом первой линии терапии больных распространенным РЯ (РРЯ) признан режим ТСб: паклитаксел (таксол) 175 мг/м² + карбоплатин AUC=7 (6—8 циклов). Российский опыт использования этого современного метода лечения РЯ невелик. Это обусловлено отсутствием унифицированных программ терапии

и адекватного лекарственного обеспечения онкологических учреждений. С 2002 г. в России по инициативе ведущих специалистов-онкологов начали создавать и внедрять региональные программы по лечению опухолей основных локализаций. В 2003 г. стартовала Региональная программа по оптимизации лечения распространенного РЯ в онкологических учреждениях России, целью которой являлись применение адекватного лечения РЯ в онкологических учреждениях практического здравоохранения, повышение эффективности противоопухолевой терапии больных РЯ IIВ—IV стадий, улучшение качества их жизни и обобщение российского опыта.

Материалы и методы

В рамках Региональной программы по оптимизации лечения РРЯ 100 больных в 22 онкологических диспансерах России с 2004 по 2007 г. получили комбинацию ТСб в качестве противоопухолевой терапии 1-й линии или с адъювантной целью. Показаниями к использованию схемы были: морфологически подтвержденный диагноз; IIВ—IV стадии РЯ (стадирование осуществлялось на основании классификации FIGO); отсутствие ранее проводившейся лекарственной или лучевой терапии по поводу РЯ; возраст старше 18 лет; общее состояние по шкале ECOG—ВОЗ — не более 2; сохранная функция костного мозга, печени, почек. Методика терапии: после стандартной премедикации вводился таксол в дозе 175 мг/м² в виде 3-часовой внутривенной инфузии, затем — карбоплатин в дозе, необходимой для достижения AUC=5,0. Учитывая проведение химиотерапии (ХТ) в региональных онкологических учреждениях (нередко в амбулаторных условиях), сложность обеспечения препаратами поддерживающей терапии, схему лекарственного лечения модифициро-

Таблица 1. Распределение больных РЯ по стадиям заболевания

Стадия (FIGO)	Число больных абс.	%
II	16	16
IIВ	14	14
IIС	2	2
III	63	63
IV	21	21
Всего...	100	100

вали за счет уменьшения дозы карбоплатина — AUC=5,0. Интервал между курсами — 21 день. Средний возраст женщин составил 51 год (28—80 лет). Из 100 первичных больных РРЯ у 84 отмечены III—IV стадии болезни (табл. 1).

У большинства больных — 78 (78%) — была серозная цистаденокарцинома яичника, другие гистологические варианты встречались с меньшей частотой: у 7 (7%) женщин — муцинозная, у 3 (3%) — эндометриоидная, у 7 (7%) — смешанная, у 5 (5%) — недифференцированная цистаденокарцинома.

Согласно требованиям Региональной программы на первом этапе лечения всем больным была выполнена циторедуктивная операция в разном объеме. Оптимальная циторедукция (отсутствие после хирургического вмешательства визуальных признаков остаточной опухоли в брюшной полости, малом тазу и забрюшинном пространстве) была произведена 16 (16%) больным, субоптимальная (наличие остаточной опухоли до 1,5—2 см в наибольшем измерении) — 53 (53%) и неоптимальная (наличие остаточной опухоли > 2 см) — 31 (31%) пациентке. При появлении признаков прогрессирования после 2 курсов лечения пациенток переводили на терапию второй линии по усмотрению врача регионального онкологического учреждения.

Результаты

Пациентки без остаточной опухоли после оптимальной циторедуктивной операции (16 случаев) получили ХТ с адьювантной целью, поэтому нами оценена у них только длительность безрецидивного периода. Результаты индукционной ХТ рассмотрены у 84 больных с учетом эффективного воздействия на все проявления болезни (плеврит, асцит, опухолевое поражение брюшины, метастазы в печени, в забрюшинные лимфатические узлы), включая остаточную опухоль в малом тазу и брюшной полости. Объективный эффект в группе больных с остаточной опухолью отмечен у 70 (83%) пациенток: полная регрессия опухоли — у 53 (63%) женщин, частичная — у 17 (20%) больных. Стабилизацию процесса наблюдали у 9 (11%) женщин. Причиной прекращения лечения явилось раннее (после второго курса ХТ) прогресси-

рование заболевания только у 5 (6%) больных (табл. 2).

Результаты противоопухолевой терапии отчетливо коррелировали с распространенностью процесса (табл. 3). Так, при II стадии ОЭ составила 100% (11 женщин), причем в 91% случаев зафиксирована ПР. Ни у одной больной не было стабилизации или прогрессирования процесса к окончанию терапии. При III стадии ОЭ лечения была равна 83%; у 30 (58%) пациенток была ПР, у 13 (25%) — ЧР. При IV стадии также показан значительный (76%) объективный эффект терапии: ПР достигнута у 13 (62%) женщин, ЧР — у 3 (14%) пациенток. Стабилизация, прогрессирование заболевания отмечены только на III и IV стадиях болезни, при этом стабилизация зафиксирована практически с одинаковой частотой при III (13%) и IV (10%) стадиях, а прогрессирование чаще наступало при IV стадии (14% по сравнению с 4% при III стадии). Различия между показателями статистически достоверны. Вычисление и сравнение достоверности различий средних величин проводилось с помощью пакета статистических программ. Достоверными считались различия с вероятностью не менее 95% ($p < 0,05$).

Таблица 2. Эффективность противоопухолевой терапии РЯ

Число больных с остаточной опухолью	ОЭ	ПР	ЧР	Стабилизация	Прогрессирование
84(100)	70 (83)	53 (63)	17 (20)	9 (11)	5 (6)

Примечание. Здесь и далее представлено число больных (в скобках — в процентах); ОЭ — общая эффективность; ПР — полная ремиссия; ЧР — частичная ремиссия.

Таблица 3. Результаты лечения в зависимости от стадии заболевания

Стадия (FIGO)	Число больных	ОЭ	ПР	ЧР	Стабилизация	Прогрессирование
II	11 (100)	11 (100)	10 (91)	1 (9)	—	—
III	52 (100)	43 (83)	30 (58)	13 (25)	7 (13)	2 (4)
IV	21 (100)	16 (76)	13 (62)	3 (14)	2 (10)	3 (14)
Всего ...	84 (100)	70 (83)	53 (63)	17 (20)	9 (11)	5 (6)

Примечание. Здесь и в табл. 4 $p < 0,05$.

Таблица 4. Эффективность схемы в зависимости от размера остаточной опухоли

Размер остаточной опухоли, см	Число больных	ОЭ	ПР	ЧР	Стабилизация	Прогрессирование
< 1,5—2	53 (100)	49 (92)	38 (71)	11 (21)	3 (6)	1 (2)
> 2	31 (100)	22 (71)	16 (52)	6 (19)	5 (16)	4 (13)
Всего ...	84 (100)	71 (85)	54 (64)	17 (20)	8 (10)	5 (6)

Таблица 5. Распределение больных в зависимости от проведенных курсов ХТ

Число курсов	Число больных	Общее число проведенных курсов (%)
Индукционная терапия		
2	5 (6)	10 (2)
6	43 (51)	258 (48)
7	19 (23)	133 (25)
8	17 (20)	136 (25)
Всего ...	84 (100)	537 (100)
Адьювантная терапия		+
6	16 (100)	96 (100)
Итого	100 (100)	633 (100)

Таблица 6. Анализ эффективности в зависимости от числа проведенных курсов

Число курсов	Число больных	ОЭ	ПР	ЧР	Стабилизация	Прогрессирование
2	84 (100)	41 (49)	17 (20)	24 (29)	38 (45)	5 (6)
4	79 (100)	53 (67)	34 (43)	19 (24)	26 (33)	—
6	79 (100)	70 (89)	53 (67)	17 (22)	9 (11)	—

Таблица 7. Результаты лечения при наличии плеврита и метастазов в печени

Локализация	Число больных	ОЭ	ПР	ЧР	Стабилизация	Прогрессирование
Метастазы в печени	9(100%)	4(44%)	2(22%)	2(22%)	5(56%)	—
Плеврит:						
односторонний	19 (100)	12 (63)	9 (47)	3 (16)	5 (26)	2 (11)
двусторонний	16 (100)	12 (75)	9 (56)	3 (19)	3 (19)	1 (6)
	3 (100)	—	—	—	2 (67)	1 (33)

Анализ зависимости результатов лечения от размеров оставшейся после циторедуктивной операции опухоли показал: чем меньше остаточная опухоль у больных РЯ, тем выше эффект последующей терапии (табл. 4). Так, ОЭ при остаточной опухоли до 2 см составила 92% по сравнению с 71% у больных с остаточной опухолью > 2 см (до 10 см), при этом ПР достигнута у 71% больных с меньшим размером опухоли по сравнению с 52% при опухоли > 2 см. В обоих случаях ЧР была примерно равной: 21% — при опухоли до 2 см и 19% — при больших размерах. Прогрессирование при опухоли до 2 см выявлено только у 2% больных по сравнению с 13% при опухоли > 2 см.

Проведен анализ 633 курсов ХТ: индукционная терапия осуществлена у 84 больных (537 кур-

сов), адьювантная — у 16 (96 курсов). Индукционная терапия проведена в объеме не менее 6 курсов у 43 (51%) больных, адьювантная — в количестве 6 курсов у 16 (100%) больных (табл. 5).

Анализ результатов лечения в зависимости от числа проведенных курсов ХТ показал, что с увеличением их количества возрастает эффективность схемы ТСб. Так, общая эффективность после 2-го курса ХТ составила 49%, после 4-го — 67%, после 6-го — 89%. После 2-го курса ПР наблюдали только у 20% больных, после 4-го — у 43%, после 6-го — у 67% (табл. 6).

При метастазах в печени ОЭ отмечена у 4 (44%) пациенток, ПР и ЧР достигнуты равнозначно — у 2 (22%) больных, прогрессирования не было. При наличии одностороннего плеврита ОЭ была равна 75%, при этом отмечена высокая частота ПР — 56%, прогрессирование выявлено только у 1 (6%) больной (табл. 7). Полученные данные свидетельствуют о возможности достижения хороших результатов при отдаленных метастазах.

Отмены лечения или снижения дозы из-за токсичности не было.

Обсуждение

В результате проведенного анализа выявлена высокая эффективность схемы ТСб в индукционном режиме, которая отчетливо коррелировала со стадией заболевания, размерами остаточной опухоли и количеством курсов проведенной ХТ. При проведении адьювантной терапии зафиксировано сохранение ремиссии у всех 16 пациенток: за период наблюдения 30 мес рецидива болезни не наблюдалось.

Заключение

Таким образом, результаты многоцентрового исследования подтверждают возможность проведения эффективной схемы таксол/карбоплатин в качестве первой линии ХТ РРЯ в онкологических учреждениях практического здравоохранения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2005 г.

Вестн РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2007;18(2 Прил 1):10—101.

2. Поддубная И.В. Проект Региональ-

ной программы лечения первичных больных раком яичников Пб—с—IV стадий. Соврем онкол 2003;5(1):10—1.