

## НЕПОСРЕДСТВЕННАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ

Вовк А. В.<sup>1</sup>, Шаназаров Н. А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Тюменский областной онкологический диспансер ТО «ООД», Тюмень, Россия (625032, Тюмень, ул. Барнаульская, 32), e-mail: [nasrulla@inbox.ru](mailto:nasrulla@inbox.ru)

<sup>2</sup>Челябинская государственная медицинская академия, Челябинск, Россия (454092, Челябинск, ул. Воровского, 64), e-mail: [nasrulla@inbox.ru](mailto:nasrulla@inbox.ru)

---

Проведена оценка непосредственной эффективности и отдаленных результатов комбинированного лечения больных раком яичников III–IV стадии при применении разных схем неoadъювантной химиотерапии. Больные раком яичников, включенные в настоящее исследование, в зависимости от характера проводимой неoadъювантной химиотерапии были распределены в 3 группы. Первую группу составили пациентки, которым выполнили химиотерапию по схеме TP или TC. Вторую группу составили пациентки, получившие химиотерапевтическое лечение по схеме CAP. В третью группу вошли пациентки, у которых была проведена химиотерапия по схеме CP или CC. Во всех группах пациенткам было проведено 2 курса неoadъювантной химиотерапии и после 2 курса ПХТ через 21 день выполнялось хирургическое лечение. Исследования показали, что статистической разницы между группами по показателям общей непосредственной эффективности комбинированного лечения и количества нежелательных побочных реакций, данных безрецидивной и общей выживаемости после комбинированного лечения рака яичников III–IV стадии в зависимости от схемы неoadъювантной химиотерапии, не было.

Ключевые слова: рак яичников, хирургическое лечение, химиотерапия.

## IMMEDIATE AND LONG-TERM EFFICACY RESULTS OF COMBINED TREATMENT OF OVARIAN CANCER

Vovk A. V.<sup>1</sup>, Shanazarov N. A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Tyumen Regional Oncology Center, Tyumen, Russia (625032, Tyumen, st. Barnaulskaya, 32), e-mail: [nasrulla@inbox.ru](mailto:nasrulla@inbox.ru)

<sup>2</sup>Chelyabinsk State Medical Academy, Chelyabinsk, Russia (454092, Chelyabinsk, ul. Vorovsky, 64), e-mail: [nasrulla@inbox.ru](mailto:nasrulla@inbox.ru)

---

Evaluated the effectiveness of the immediate and long-term results of combined treatment of patients with ovarian cancer stage III–IV in the application of different schemes of neoadjuvant chemotherapy. Ovarian cancer patients included in this study, depending on the nature of the ongoing neoadjuvant chemotherapy were divided into 3 groups. The first group consisted of patients who underwent chemotherapy scheme TP or TC. The second group included patients who received chemotherapy for CAP scheme. The third group consisted of patients who have had chemotherapy held by the scheme CP or CC. In all groups of patients was conducted two courses of neoadjuvant chemotherapy and after 2 courses of chemotherapy after 21 days of surgery performed. Studies have shown that the statistical difference between the groups in terms of overall effectiveness of the immediate treatment, and the combined number of unwanted side effects, data, disease-free and overall survival after combined treatment of ovarian cancer stage III–IV according to the scheme of neoadjuvant chemotherapy was not.

Key words: ovarian cancer, surgery, chemotherapy.

### Введение

Актуальной проблемой современной гинекологии является увеличение частоты злокачественных опухолей яичников, на долю которых приходится 25–35 % новообразований женских половых органов [2,4]. Известно, что более 850 тыс. из 10,9 млн ежегодно регистрируемых в мире новых случаев рака приходится на заболевания женской половой сферы, составляя в России 17 % от числа всех злокачественных опухолей. В начале

третьего тысячелетия рак яичников лидирует среди онкогинекологической патологии как по показателям смертности в течение первого года с момента выявления заболевания, так и по показателю позднего его обнаружения. По сводным данным популяционных регистров стран Европы 5-летняя выживаемость больных раком яичников составляет в среднем 35 %, а, по данным Международного агентства по изучению рака, рак яичников является ведущей причиной смерти у онкогинекологических больных – ежегодно в мире умирают более 100 тыс. женщин. По данным долгосрочного прогнозирования, подобная тенденция заболеваемости будет сохраняться, соответственно возрастут и показатели смертности, поэтому указанная проблема приобретает также большое социальное значение [3,6].

Злокачественные опухоли яичников встречаются у женщин всех возрастных групп, начиная с младенчества. В Англии, Дании, Финляндии, Чехии, Швеции заболеваемость этой формой рака составляла 9–15 на 100 тыс. женского населения (мировой стандарт). В России доля РЯ среди злокачественных новообразований колебалась от 4,9 % (в 55–69 лет) до 7,2 % (в 40–54 года) и 7,7 % (в 15–39 лет). Показатель заболеваемости достигал наибольшего значения (37,9 ‰) в 60–64 года. Стандартизованные показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями яичников в России увеличились на 20,9 % (с 9,1 ‰ в 1991 г. до 11 ‰ в 2007 г.), средний возраст заболевших в России составлял 58 лет. В 2007 г. в России от РЯ умерли 7,6 тыс. больных (5,8 % среди всех злокачественных новообразований у женщин). Максимальное число умерших – в возрасте 40–54 (8,7 %) и 55–69 (6,7 %) лет, минимальное – в 85 лет и старше (2,7 %). Средний возраст умерших в России составлял 64 года. В возрастной группе до 30 лет РЯ являлся причиной смерти в 20–70 % случаев среди всех опухолей гениталий [1].

В настоящее время подход к лечению рака яичников (РЯ) является мультимодальным и включает в себя операцию, химиотерапию и лучевую терапию. В течение длительного времени концепция лечения распространенного рака яичников неизменно включает выполнение циторедуктивной операции с последующей химиотерапией на основе препаратов платины. При этом на сегодняшний день вопросы, касающиеся тактики, этапности и длительности лечения, а также оптимальных схем химиотерапии остаются не решенными.

Неoadьювантная химиотерапия является в настоящее время одним из способов увеличения частоты минимальных резидуальных опухолей при комбинированном лечении распространенного рака яичников (РЯ), разработаны критерии отбора больных для лечения по программе неoadьювантная химиотерапия + операция + химиотерапия [5]. По данным литературы, у больных с III–IV стадиями РЯ неoadьювантное цитостатическое лечение позволяет достичь оптимальной резидуальной опухоли в 41,5–95 % случаев [9,10]. Однако в

литературе не представлено контролируемых исследований по оценке эффективности разных схем неoadьювантной химиотерапии больных раком яичников III–IV стадии.

### **Цель исследования**

Оценить непосредственную эффективность и отдаленные результаты комбинированного лечения больных раком яичников III–IV стадии при применении разных схем неoadьювантной химиотерапии.

### **Материал и методы исследования**

Мы изучили результаты комбинированного лечения 101 больной раком яичников, которые обследовались и получали лечение в период с 2005 по 2010 г. в гинекологическом отделении ГБУЗ ТО «Онкодиспансер». Больные раком яичников, включенные в настоящее исследование, в зависимости от характера проводимой неoadьювантной химиотерапии были распределены в 3 группы. Первую группу (I) составили 30 пациенток, которым выполнили химиотерапию по схеме TP или TC. Вторую группу (II) составили 36 пациенток, получивших химиотерапевтическое лечение по схеме CAP. В третью группу (III) вошли 35 пациенток, у которых была проведена химиотерапия по схеме CP или CS. Обязательным условием для включения пациентки в наше исследование было наличие морфологической верификации опухолевого процесса. В нашем исследовании во всех группах пациенткам было проведено 2 курса неoadьювантной химиотерапии и после 2 курса ПХТ через 21 день выполнялось хирургическое лечение. Все 101 больная раком яичников, включенные в исследование, завершили лечение и соответствовали требованиям проведения сравнительного анализа. Исследуемые группы больных сопоставимы по возрастным периодам, стадии заболевания, категориям T, N, M, объему оперативного вмешательства и статусу ECOG до и после проведенного лечения. В своих исследованиях мы определяли традиционные для здравоохранения три типа эффективности: медицинскую, экономическую и социальную по общепринятым формулам.

### **Результаты исследования и их обсуждение**

До поступления в стационар специфического противоопухолевого лечения наши больные не получали. Мы провели морфологическое исследование рака яичников всех 101 пациентки в группах. У всех обследованных по гистологическому строению преобладала серозная цистаденокарцинома: 93,4 % (28 больных) в I группе, 100 % (36 больных) во II группе и у 97,1 % (34 больных) в III группе. По степени дифференцировки опухоли были представлены низкодифференцированным раком в 66,7 % случаев (20 пациентки), 63,9 % случаев (23 пациентки) и 51,4 % (18 пациенток), умеренно-дифференцированным – у 33,3 % (10 больных), 36,1 % (13 больных) и 34,3 % (12 пациенток) соответственно в I, II и III группах. Рак яичников высокой степени дифференцировки отмечался только в III группе – у

14,3 % – 5 больных. Статистически значимых различий по гистологическому строению и степени дифференцировки опухоли между группами не было.

Оценка влияния двух курсов химиотерапии на ткани рака яичников была проведена на основе анализа морфологических данных операционного материала всех обследованных. После проведения неoadъювантной ХТ в большинстве случаев в опухолях обнаруживались изменения на уровне 2 баллов по пятибалльной шкале: на фоне дистрофии цитоплазмы и ядер опухоли в виде зернистой и вакуольной дистрофии разной степени выраженности имелись очаговые некрозы 2х и более клеток в виде «мелких островков»; в меньшем количестве случаев изменения достигали уровня 3 балла: на фоне вышеперечисленных клеточных территорий имелись клеточные некротические поля до 20–25 % объема опухоли. Хотя процентное распределение больных РЯ по выраженности лечебного патоморфоза в группах было различным, статистически значимой разницы в распределении не было ( $p=0,313$ ). Вместе с тем необходимо отметить тенденцию к увеличению лиц с патоморфозом, оцененным в 3 балла в I группе больных РЯ, получивших в неoadъювантном режиме таксаны. При этом наибольшее количество лиц с лечебным патоморфозом 3 балла определяется в I группе, а наименьшее – в III группе. Ни в одной из обследованных групп изменения не были представлены 1, 4 и 5 баллами.

Таким образом, изменения опухолевых клеток при разных схемах неoadъювантной полихимиотерапии имеют качественно однотипный характер и выражаются в дистрофии с последующим некробиозом и некрозом опухолевой ткани, различной степени распространенности; химиотерапевтические изменения опухоли яичников представлены в большинстве случаев патоморфозом, оцененным в 2 балла; отмечается тенденция к увеличению лиц с патоморфозом, оцененным в 3 балла, в I группе больных РЯ, получивших в неoadъювантном режиме таксаны ( $\chi^2=1,019$ ;  $p=0,313$ ).

Оценка непосредственной эффективности от проведенной терапии рака яичников проводилась в соответствии со стандартными процедурами. В целом результативность комбинированного лечения у всех 101 пациенток оказалась высокой.

Общая непосредственная эффективность комбинированного лечения для всех больных РЯ составила 75,1 % и была наиболее высокой во II группе (схема CAP) – 77,8 %, несколько ниже в III группе (схема CP, CC) – 74,3 % и наименьшей – в I группе (схема TT, TP) и составила 73,3 %. Статистической разницы между группами не было ( $\chi^2=0,200$ ;  $p=0,905$ ). Частота полных резорбций всех опухолевых очагов выявлена у 20 пациенток (19,8 %) и выявлялась во всех группах: 20,0 %, 22,2 % и 17,2 % соответственно в I, II и III группах ( $\chi^2=0,289$ ;  $p=0,865$ ). Стабилизация процесса отмечалась во всех группах и составила соответственно 26,7 %, 22,2 % и 25,7 % для I, II и III групп ( $\chi^2=0,200$ ;  $p=0,905$ ). Кроме того,

необходимо отметить, что прогрессирования процесса ни в одной группе не определено. Таким образом, статистически значимых различий между обследованными группами больных раком яичников в непосредственной эффективности терапии не было.

С учетом того, что цитостатические препараты обладают эметогенными свойствами, больным была необходима премедикация для предупреждения тошноты и рвоты [7]. Несмотря на проведение профилактической противорвотной терапии, у части пациентов не удавалось купировать возникновение этих симптомов. Нежелательные побочные эффекты противоопухолевой химиотерапии различной степени тяжести возникли в общем у 29 (28,7 %) больных и отмечались в каждой группе. В среднем наименьшее количество нежелательных побочных реакций отмечалось в I группе (ТР, ТС) – у 26,7 %, наибольшее – в III группе (СР, СС) – 28,6 %. Во II группе (САР) осложнения наблюдались у 27,7 % больных. Необходимо отметить отсутствие статистически значимых различий показателей ( $\chi^2=0,040$ ;  $p=0,98$ ).

Большую часть пациенток с нежелательными токсическими реакциями составили больные с сочетанием тошноты и рвоты – 13,9 % случаев (14 человек), у 13 (12,9 %) больных отмечалась тошнота, по 1,0 % случаев у больных наблюдались рвота и парестезии (по 1 больной). Тошноту 1–2 степени и рвоту 1–2 степени испытывали 6,7 % больных I группы, 19,4 % больных во II группе и 14,3 % больных III группы. Статистические различия между I, II и III группами были не значимы ( $\chi^2=2,246$ ;  $p=0,325$ ). Тошноту 1–2 степени испытывали 20 % больных I группы, 5,6 % больных во II группе и 14,3 % больных III группы. Статистические различия между I, II и III группами были не достоверны ( $\chi^2=3,140$ ;  $p=0,208$ ). Рвота 1–2 степени и парестезии возникли только у больных II и I групп – соответственно 2,8 % и 3,3 % ( $p>0,05$ ).

Важными критериями, по которым проводится изучение отдаленных результатов лечения, является безрецидивная выживаемость и общая выживаемость.

Из пациенток, вошедших в исследование, после окончания лечения наблюдению были доступны все 100 %, которые регулярно, один раз в три месяца, посещали врача-онколога. Проводился гинекологический и наружный осмотр с пальпацией периферических лимфоузлов, рентгенологическое исследование органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза. Медиана наблюдения для всех пациентов составила 26 мес.

Нами был проведен анализ безрецидивной выживаемости для всех трех групп, которая рассчитывалась как время, прошедшее от завершения лечения до наступления рецидива заболевания. Медиана безрецидивной выживаемости для всех групп составила 29 месяцев. Для I и II групп медиана безрецидивной выживаемости составила 16 и 26 мес.

соответственно. Безрецидивная выживаемость в 3 группе была несколько выше, чем в 1 и 2 группах, однако полученная разница оказалась статистически незначимой ( $p=0,304$ ).

В 2006 году был решен вопрос об оптимальном числе циклов полихимиотерапии: в крупном метаанализе было показано, что каждый дополнительный цикл неoadъювантной химиотерапии после третьего снижает медиану общей продолжительности жизни на 4,1 мес [8]. В нашем исследовании для I и II групп медиана общей выживаемости составила 20 и 33 мес. соответственно. Общая выживаемость в III группе была незначительно выше, чем в I и II группах, однако полученная разница оказалась статистически незначимой ( $p=0,49$ ).

Таким образом, при анализе данных безрецидивной и общей выживаемости больных после комбинированного лечения рака яичников III–IV стадии в зависимости от схемы неoadъювантной химиотерапии, необходимо отметить отсутствие статистически значимых различий показателей,  $p=0,304$  и  $p=0,49$  соответственно.

В своем исследовании мы провели оценку трех типов эффективности лечения: медицинской, социальной и экономической при применении неoadъювантной химиотерапии по схемам TP, TC и CAP. По полученным нами данным, показатели медицинской эффективности в сравниваемых группах не отличались и составили по 1,0, достигнув нижней границы эталона показателя ( $K>1$ ). Показатели социальной эффективности составили соответственно 0,933 и 0,944, также приближаясь к эталонному значению ( $K>1$ ). Статистически значимых различий по показателям медицинской и социальной эффективности между группами не было ( $p>0,05$ ).

Для расчета фактического экономического эффекта мы использовали следующие данные: на момент проведения исследований стоимость 1 койко/дня нахождения больного в общей палате гинекологического отделения онкодиспансера составила 2 430 руб. При применении схемы TP и TC больные провели в стационаре в среднем по 7,3 койко/дня, а при схеме CAP – 6,1 койко/дня. Таким образом, общая стоимость нахождения одной больной РЯ в стационаре составила при схеме TP, TC 17 739 руб., при схеме CAP – 14 823 руб.

Стоимость одного курса химиопрепаратов на момент проведения исследований составляла: CAP (циклофосфан+доксорубин+цисплатин) – 4 880 руб.; TP (паклитаксел+цисплатин) – 34 140руб.; TC (паклитаксел+карбоплатин) – 38 476 руб.

Мы рассчитали фактический экономический эффект при применении 2 курсов неoadъювантной химиотерапии (при прочих равных условиях), который при применении схемы CAP был в 6,2 раза выше, чем при применении схемы TP или TC.

При сравнении экономической эффективности было определено, что экономическая выгода ЛПУ при применении схемы CAP складывается из экономии в среднем 1,2 лечебных дня на каждого пациента и разницы в стоимости химиопрепаратов. Другие затраты (труд

медицинских работников, затраты на больного и т.д.) были в сравниваемых группах одинаковы.

Таким образом, при прочих равных условиях, выгода ЛПУ при применении 2 курсов неoadъювантной химиотерапии по схеме CAP составила 65 772 руб. на каждую больную раком яичников.

### **Заключение**

Таким образом, изменения опухолевых клеток при разных схемах неoadъювантной полихимиотерапии имеют качественно однотипный характер и выражаются в дистрофии с последующим некробиозом и некрозом опухолевой ткани, различной степени распространенности; химиотерапевтические изменения опухоли яичников представлены в большинстве случаев патоморфозом, оцененным в 2 балла; отмечается тенденция к увеличению лиц с патоморфозом, оцененным в 3 балла, в I группе больных РЯ, получивших в неoadъювантном режиме таксаны ( $\chi^2=1,019$ ;  $p=0,313$ ).

В результате проведенного сравнительного анализа эффективности комбинированного лечения рака яичников, включающего 2 курса неoadъювантной химиотерапии по разным схемам (ТТ, ТР; CAP; СР, СС) и операцию, статистической разницы между группами по показателю общей непосредственной эффективности комбинированного лечения выявлено не было ( $\chi^2=0,200$ ;  $p=0,905$ ). Необходимо отметить и отсутствие статистически значимых различий показателей количества нежелательных побочных реакций ( $\chi^2=0,040$ ;  $p=0,98$ ). При анализе данных безрецидивной и общей выживаемости больных после комбинированного лечения рака яичников III–IV стадии в зависимости от схемы неoadъювантной химиотерапии статистически значимых различий показателей не было ( $p=0,304$  и  $p=0,49$  соответственно).

По нашим данным, статистически значимых различий по показателям медицинской и социальной эффективности между группами не было ( $p>0,05$ ). Фактический экономический эффект при применении 2 курсов неoadъювантной химиотерапии (при прочих равных условиях) по схеме CAP был в 6,2 раза выше, чем при применении схемы ТР или ТС. Таким образом, при прочих равных условиях, выгода ЛПУ при применении 2 курсов неoadъювантной химиотерапии по схеме CAP составила 65 772 руб. на каждую больную раком яичников.

### **Список литературы**

1. Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований женских половых органов // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2009. – № 1-2. – С.76-80.

2. Ахмедова М. Д. Клиническая характеристика светлоклеточного рака яичников / М. Д. Ахмедова, В. В. Баринов, М. А. Шабанов и др. // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2008. – №2. – С.55-59.
3. Винокуров В. Л. Рак яичников: закономерности метастазирования и выбор адекватного лечения больных / В. Л. Винокуров. – СПб.: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2004. – 336 с.
4. Лебедева В. А. Заместительная терапия при интоксикационном синдроме у больных раком яичников III–IV стадии на фоне полихимиотерапии // Сибирский онкологический журнал. – 2008. – № 6 (30). – С.57-61.
5. Мелько А. И. Роль хирургических вмешательств в лечении рака яичников IV стадии (аналитический обзор литературы) / А. И. Мелько, Е. Ф. Кира, И. И. Ушаков // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2008. – Т.19. – № 1. – С.16-21.
6. Новичков Е. В., Новичкова О. Н. Патоморфологическая характеристика и критерии прогноза рецидивирования муцинозного рака яичников // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. – 2009. – Вып. 3. – С.16-22.
7. Переводчикова Н. И. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Под ред. Н. И. Переводчиковой. – 2-е изд., доп. – М.: Практик. медицина, 2005. – 697 с.
8. Bristow R. E. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy and interval surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: a metaanalysis / R. E. Bristow, D. S. Chi // Gynecol. Oncol. – 2006. – Vol.103, N3. – P. 1070-1076.
9. Hegazy M. A. Neoadjuvant chemotherapy versus primary surgery in advanced ovarian carcinoma / M. A. Hegazy, R. A. Hegazi, M. A. Elshafei et al. // World. J. Oncol. – 2005. – Vol. 3, N 1. – P. 57.
10. Loizzi V. Neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer: a case-control study / V. Loizzi, G. Cormio, L. Resta et al. // Int. J. Gynecol. Cancer. – 2005. – Vol. 15, N 2. – P. 217-223.

#### **Рецензенты:**

Зотов Павел Борисович, д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением ОПП РБ, Департамент здравоохранения Тюменской области, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Тюменской области «Областной онкологический диспансер», Тюмень.

Машкин Андрей Михайлович, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии ФПКиППС Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования (ГБОУ ВПО) Тюменская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Тюмень.