

## ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК 618.11-006.6-085

# ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ НЕОАД'ЮВАНТНОЇ ПОЛІХІМІОТЕРАПІЇ У ХВОРИХ З МІСЦЕВОПОШИРЕНИМ РАКОМ ЯЄЧНИКІВ



Тарасенко Тетяна Євгенівна,  
tarasenko.te@rambler.ru

Тарасенко Т.Є., Гринюк О.І.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

**Резюме.** У статті представлені результати ретроспективного аналізу лікування 111 пацієнток з місцевопоширеним раком яєчників, які отримували неоад'ювантну хіміотерапію (НАХТ) на першому етапі лікування і яким одразу було проведено оперативне втручання. Більшість хворих на місцевопоширений рак яєчників знаходились у віковому діапазоні 46-66 років, а саме 81% у основній групі та 85% - у контрольній. НАХТ дозволила зменшити розмір пухлини, особливо при канцерематозі очеревини, покращити резектабельність пухлин, підвищити частоту циторедукцій. Також, неоад'ювантна хіміотерапія приводить до збільшення резектабельності пухлин у хворих з асцитом. Проведення НАХТ збільшує одно-річну і 5-річну виживаність. Медіана виживаності у основній групі склала 7 місяців, а у контрольній – 5 місяців.

**Ключові слова:** місцевопоширений рак яєчників, неоад'ювантна поліхіміотерапія (НПХТ), ад'ювантна поліхіміотерапія (АПХТ), циторедукція, асцит.

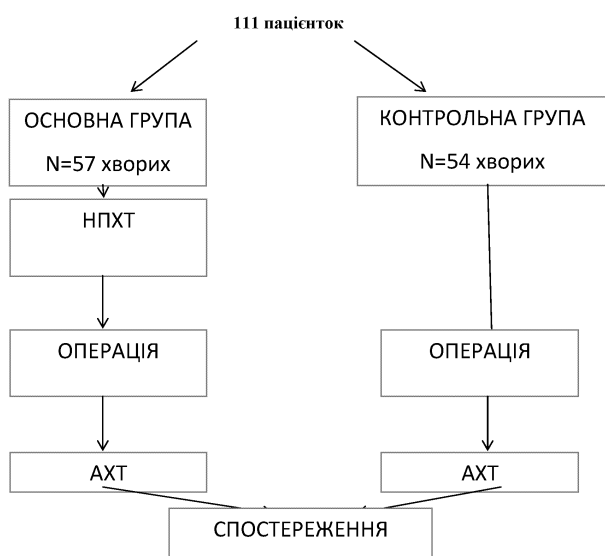
**Актуальність.** Рак яєчників (РЯ) є одним з найбільш тяжких онкологічних захворювань. Щорічно у світі діагностується більше 200 тис. нових випадків РЯ (Globocan 2012, IARC). РЯ посідає третє місце в структурі онкологічної захворюваності у жінок та перше у структурі смертності. Дана тенденція пов'язана з притаманним безсимптомним перебігом захворювання. Так, на противагу візуальним локалізаціям, РЯ у 70-80% пацієнток реєструється у занедбаних стадіях (III-IV), коли хворі мають вже розповсюджений пухлинний процес. У таких випадках річна летальність становить майже 40%, а 5-річна виживаність у середньому складає 30% [1-6]. Рівень захворюваності на РЯ є найвищим серед жінок віком 55-64 років. Середній вік при діагностиці РЯ – 63 роки [7].

Стандартними методами лікування є виконання циторедуктивних операцій (ЦО) в комбінації з системною поліхіміотерапією (ПХТ).

Від максимального видалення пухлинних мас безпосередньо залежать віддалені результати лікування. Оптимальною вважається ЦО з залишковими вогнищами не більше 1 см, проте пріоритетним є радикальна операція [8-12].

Першою лінією ПХТ у хворих з розповсюдженим РЯ є препарати платини. Зважаючи на поширеність РЯ та неможливість виконання оперативного втручання, актуальності набуває проведення неоад'ювантної ПХТ (НПХТ), для переведення пухлини в резектабельний стан [13-15]. Проте раціональність використання НПХТ є дискусійним питанням ще з 1989 року [16]. За даними проспективного дослідження EORTC 55971, проведення трьох курсів НПХТ збільшило частоту оптимальних ЦО з 41% до 80%. Але постає проблема в формуванні платинорезистентних рецидивів, що ставить під сумнів доцільність виконання НПХТ [17, 18].

**Метою** данної роботи була оцінка ефективності неоад'ювантної ПХТ у хворих на місцевопоширений РЯ.



д'ювантної ПХТ у хворих на місцевопоширений РЯ.

**Завдання:**

1. Оцінити безпосередні результати НПХТ у хворих на місцевопоширений РЯ.
2. Оцінити віддалені результати лікування хворих із місцевопоширеним РЯ, із застосуванням НПХТ та без неї.

**Матеріали і методи.** У дослідження було включено 111 хворих на РЯ з III стадією Т3а-сN0M0, що отримали лікування в Київському міському клінічному онкологічному центрі за 2006-2009 роки. Дослідження є ретроспективним.

**Критерії включення в дослідження:**

- Первинні хворі з морфологічно підтвердженим діагнозом: РЯ Т3а-сN0M0.
- Загальний статус хворої за ECOG 1-2 бали

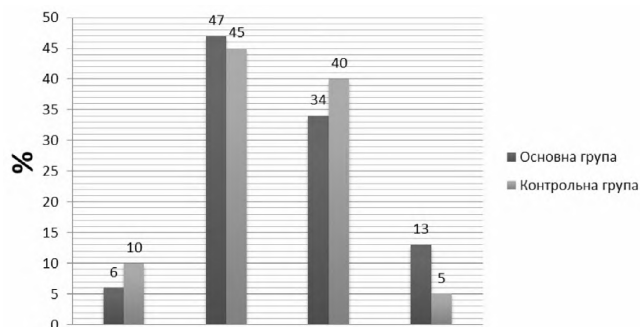
Таблиця 1.

**Розподіл пацієнток основної та контрольної груп за віком**

Група \ Вік	35-45	45-55	55-65	65-75
Основна	6%	47%	34%	13%
Контрольна	10%	45%	40%	5%

Діаграма 1.

**Розподіл пацієнток основної та контрольної груп за віком**



- Вік: 35-65 років
- Критерії виключення:
- Наявність синхронних чи метасинхронних злоякісних новоутворень

Таблиця 2.

**Розподіл хворих за TNM**

група \ TNM	T3aN0M0	T3bN0M0	T3cN0M0
Основна	0%	12,5%	87,5%
Контрольна	5%	15%	80%

- Загальний статус хворої за ECOG 3-4 бали
- Дизайн дослідження**

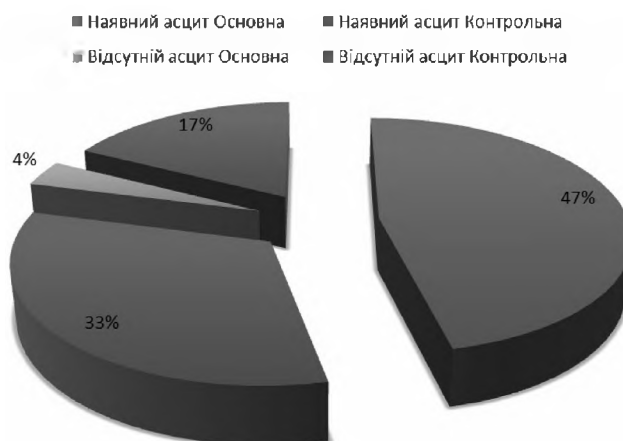
Таблиця 3.

**Розподіл хворих на РЯ з III стадією за наявністю асцит**

Група \ Асцит	Наявний	Відсутній
Основна	93%	7%
Контрольна	65%	35%

Діаграма 2.

**Розподіл хворих на РЯ з III стадією за наявністю асцит**



Хворі основної групи отримали 2-4 курси НПХТ, оперативне втручання та ад'ювантну ПХТ (АПХТ) за стандартними схемами. Хворі контрольної групи спочатку оперувалися, а далі отримували АПХТ за аналогічними схемами. Схеми ПХТ I лінії: СР (цисплатин – 75 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день або 20 мг/м<sup>2</sup>/добу впродовж 5 днів, циклофосфамід 600–750 мг/м<sup>2</sup> в 1 день, щотижня), СС (циклофосфамід – 600 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день, карбоплатин в/в в 1-й день, кожні 3-4 тижні), САР (цисплатин- 75 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день, доксорубіцин – 40-50 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день, циклофосфамід – 600 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день, кожні 3 тижні).

**Результати та обговорення.** В дослідження було включено 111 хворих на місцевопоширений РЯ Т3а-сN0M0. Основну групу склали 57 (51%) пацієнток хворих на РЯ III ст., контрольну – 54 (49%) хворих на РЯ III ст.

Таблиця 4.

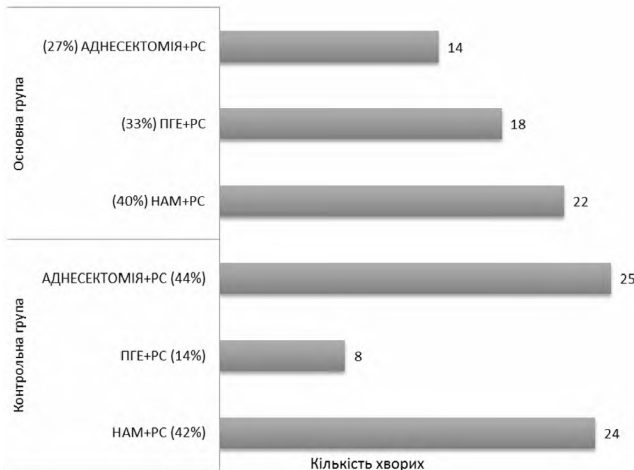
**Розподіл хворих на РЯ за обсягом операцій**

оперативні групи	НАМ+РС	ПГЕ+РС	Аднесектомія+РС
Основна група	40%	33%	27%
Контрольна група	42%	14%	44%

**Аналіз хворих за віковою структурою**

Діаграма 3.

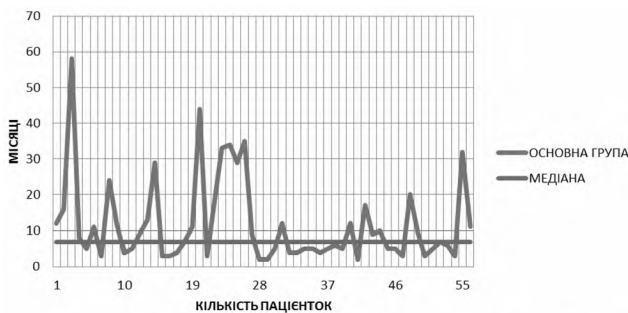
**Розподіл хворих на РЯ за обсягом операцій**



Хворі основної та контрольної груп були однорідні за віком. Переважна більшість хворих знаходилася у віковому діапазоні 46-66 років, а саме 81 % основної групи та 85 % – у контрольній.

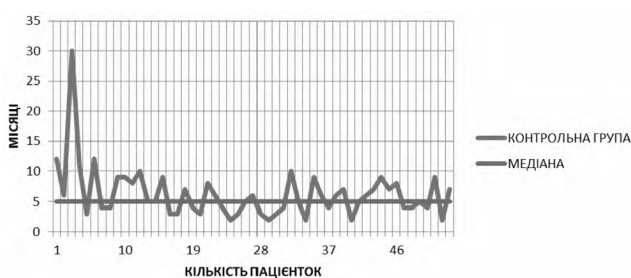
Діаграма 4.

**Крива безрецидивного періоду у хворих основної групи, яким була виконана оптимальна ЦО**



Діаграма 5.

**Крива безрецидивного періоду у хворих контрольної групи, яким була виконана оптимальна ЦО**



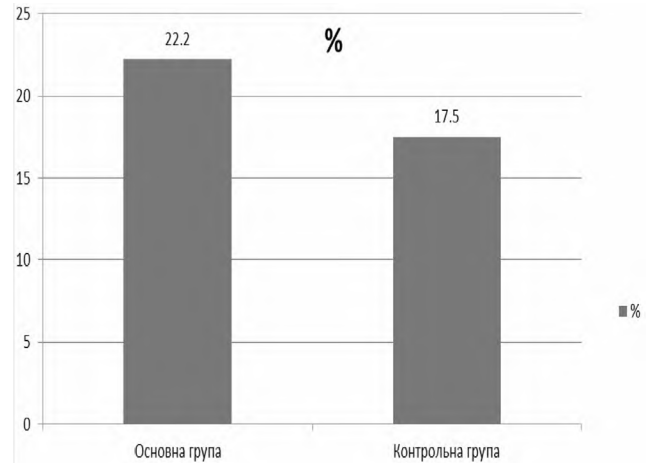
Хворі основної та контрольної груп за стадією TNM достовірно не відрізняються.

**Аналіз хворих за наявністю асцити**

У 53 хворих основної групи був діагностовано асцит (93%), а в контрольній у 35 випадках (65%). Тобто у хворих основної групи на 28% частіше був діагностований асцит (канцероматоз очеревини), що свідчить про несприятливий перебіг захворювання [19].

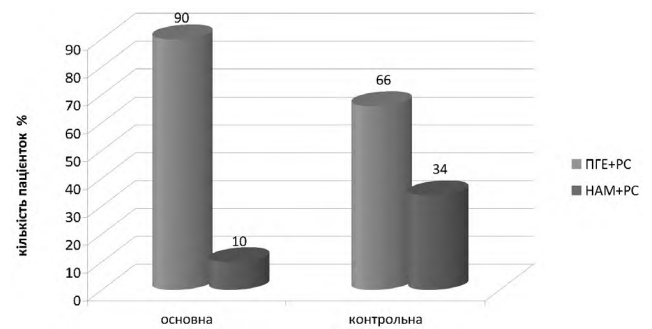
Діаграма 6.

**Показники 5-річної виживаності у хворих на РЯ з ІІІ стадією**



Діаграма 7.

**Розподіл хворих основної та контрольної групи за видом оперативних втручань з 5-річною виживаністю**



**Обсяг оперативних втручань у хворих на РЯ з ІІІ стадією**

Хворі основної та контрольної груп виконані наступні оперативні втручання: надпівхова (суправагінальна) ампутація матки з резекцією сальника (НАМ+РС), пангістеректомія з резекцією сальника (ПГЕ+РС), аднесектомія з резекцією сальника. До оптимальних ЦО відноситься НАМ+РС та ПГЕ+РС. У хворих основної групи ОЦ виконані у 73% випадків, тоді як у контрольній- 56% випадках. В основній групі на 17% було виконано більше ЦО у порівнянні з контролем.

Таким чином у контрольній групі неоптимальних операцій виконано більше, ніж у основній групі.

Таким чином проведення НПХТ призводить до збільшення резектабельності у хворих з асцитом.

### Показники безрецидивного періоду хворих на РЯ з III стадією з та без НПХТ

Тривалість безрецидивного періоду у хворих, яким було виконано оптимальну ЦО достовірно вище ( $p < 0,05$ ) у основній групі, ніж у контрольній: медіана безрецидивного періоду – 7 місяців та 5 місяців відповідно. Тобто проведення НПХТ збільшує тривалість безрецидивного періоду.

### Аналіз загальної 5-річної виживаності хворих на РЯ з III стадією

Загальна 5-річна виживаність у усіх пацієнок основної та контрольної груп, яким було проведено оптимальну ЦО – склала 39,7%. Показники 5-річної виживаності основної групи є вищими ( $n=12$ ), ніж у контрольній ( $n=10$ ), що становить 22,2% та 17,5% відповідно. Переважній кількості пацієнок у контрольній та основній групах (77%) була виконана пангістеректомія з резекцією сальника.

### Висновки.

1) Проведення НПХТ у хворих основної групи збільшило кількість оптимальних ЦО на 18 % у порівнянні з контролем;

2) НПХТ достовірно збільшила тривалість безрецидивного періоду. Медіана в основній становила – 7 місяців, тоді як у контрольній – 5 місяців ( $p < 0,05$ );

3) Показники 5-річної виживаності в основній групі становили 22,2%, тоді як у контрольній 17,5%.

Таким чином, проведення НПХТ у хворих на місцевопоширений РЯ, особливо при канцероматозі очеревини, дає можливість зменшити розмір пухлини, що полегшує виконання оперативних втручань із можливістю оптимальних ЦО, впливає на безпосередні та віддалені результати лікування. Робота перспективна, оскільки як можливо вивчити вплив НПХТ на індивідуальну чутливість до хіміопрепаратів шляхом визначення лікувального патоморфозу.

### Конфлікт інтересів.

Автор заявляє, що не має конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

### Джерела фінансування.

Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

### ЛІТЕРАТУРА

1. The ROC 'n' role of the multiplex assay for early detection of ovarian cancer. Nick AM, Sood AK. *Nat Clin Pract Oncol*. 2008 Oct;5(10):568-9.
2. Neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer: latest results and place in therapy. Seiya Sato and Hiroaki Itamochi *Ther Adv Med Oncol*. Nov 2014; 6(6): 293-304
3. Cancer of the ovary. Cannistra SA. *N Engl J Med*. 2004 Dec 9; 351(24):2519-29.
4. Carcinoma of the ovary. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Benedet JL, Creasman WT, Ngan HY, Pecorelli S, Beller U *Int J Gynaecol Obstet*. 2006 Nov; 95 Suppl 1():S161-92.
5. Cancer statistics, 2010. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E *CA Cancer J Clin*. 2010 Sep-Oct; 60(5):277-300.
6. Онкологія: навчальний посібник / Г. О. Вакуленко [та ін.]; за ред. І.Б. Щепотіна. – К.: МОПІОН, 2014. – 383 с.
7. Ovary Cancer. National Cancer Institute. Bethesda, MD, <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html>
8. Практическая онкогинекология. Монография / Под редакцией проф. Воробьевой Л.И. – К., 2012. – С. 177-190.
9. Урманчева А.Ф. Современная химиотерапия рака яичников // Практическая онкология. – 2002. – № 3(4). – С. 301.
10. Whitney CW, Spirto N. *Gynecologic Oncology Group Surgical Procedures Manual*. Philadelphia: Gynecologic Oncology Group; 2009. <https://gogmember.gog.org/manuals/pdf/surgman>.
11. Cytoreductive surgery in ovarian cancer Christophe Pomet, Arjun Jeyarajah, David Oram and others. *Cancer Imaging*. 2007; 7(1): 210-215.
12. Seiya Sato and Hiroaki Itamochi. Neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer: latest results and place in therapy. *Therapeutic Advances in Medical Oncology* November 2014 vol. 6 no. 6 293-304
13. Primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy in stage IV ovarian cancer. Rauh-Hain JA, Rodriguez N, Growdon WB, Goodman AK, Boruta DM 2nd, Horowitz NS, del Carmen MG, Schorge JO *Ann Surg Oncol*. 2012 Mar; 19(3):959-65.
14. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. van der Burg ME, van Lent M, Buyse M, Kobierska A, Colombo N, Favalli G, Lacave AJ, Nardi M, Renard J, Pecorelli S *N Engl J Med*. 1995 Mar 9; 332(10):629-34.
15. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy and interval surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: a meta-analysis. Bristow RE, Chi DS *Gynecol Oncol*. 2006 Dec; 103(3):1070-6.
16. Бохман Я. В. Руководство по онкогинекологии. – Л.: Медицина, 1989. – С. 405.
17. Seiya Sato and Hiroaki Itamochi. Neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer: latest results and place in therapy. *Therapeutic Advances in Medical Oncology* November 2014 vol. 6 no. 6 293-304.
18. *European journal of cancer*. Primary surgery or neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery in advanced ovarian cancer. Vergote I, Amant F, Kristensen G, Ehlen T, Reed NS, Casado A.
19. Ovarian cancer development and metastasis. Lengyel E *Am J Pathol*. 2010 Sep; 177(3):1053-64.

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ  
НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ  
У БОЛЬНЫХ С МЕСТНОРАСПРОСТРАНЁННЫМ  
РАКОМ ЯИЧНИКОВ**

*Тарасенко Т.Е., Гринюк О.И.*

*Национальный медицинский университет  
имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина*

**Резюме.** В статье представлены результаты ретроспективного анализа лечения 111 пациенток с местнораспространённым раком яичников, которые получали неоадъювантную химиотерапию (НАХТ) на первом этапе лечения и которым сразу было проведено оперативное вмешательство. Большинство больных на местнораспространённый рак яичников находились в возрастном диапазоне 46-66 лет, а именно 81% в основной группе и 85% - в контрольной. НАХТ позволила уменьшить размер опухоли, в особенности при канцероматозе брюшины, улучшить резектабельность опухолей, повысить частоту циторедукций. Также, НАХТ приводит к увеличению резектабельности опухолей у больных с асцитом. Проведение НАХТ увеличивает годовичную и 5-летнюю выживаемость. Медиана выживаемости в основной группе составила 7 мес., в контрольной - 5 мес.

**Ключевые слова:** местнораспространённый рак яичников, неоадъювантная химиотерапия (НАХТ), адъювантная химиотерапия (АХТ), оптимальная циторедуктивная операция, асцит, пангистерэктомия, надвлагалищная ампутация шейки матки.

**THE ESTIMATION OF EFFICIENCY OF  
NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY IN PATIENTS  
WITH LOCALLY ADVANCED OVARIAN CANCER**

*T. Tarasenko, O. Grynyuk*

*Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine*

**Summary.** The article presents the results of a retrospective analysis of the treatment of 111 patients with locally advanced ovarian cancer who received neoadjuvant chemotherapy at the first stage of treatment and those who received surgery treatment immediately. Most patients with locally advanced ovarian cancer were in the age range 46-66 years, namely 81% in the main group and 85% - in the control. With neoadjuvant chemotherapy is possible to reduce tumor size, particularly when canceromatosis of the peritoneum, improve resectability of the tumor, and also to increase the frequency of surgical debulking of the tumor. Also, the administration of the neoadjuvant chemotherapy increases resectability of tumors in patients with ascites. Using neoadjuvant chemotherapy increases one-year survival and 5-year survival. Median survival in the study group was 7 months and 5 month - in control group.

**Key words:** locally advanced ovarian cancer, neoadjuvant chemotherapy (NACT), adjuvant chemotherapy (ACT), optimal cytoreduction, ascites, panhysterectomy, supravaginal uterine amputation.