Тактика и результаты лечения больных рефрактерным раком яичников

Н.Г. Кормош, К.П. Лактионов
НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: *Наталия Геннадьевна Кормош nkormosh@hotmail.com*

Представлен анализ результатов лечения 22 пациенток с рефрактерным раком яичников. Показано, что последовательное лечение активными не кросс-резистентными химиопрепаратами у больных рефрактерным раком яичников позволяет увеличить медиану обшей выживаемости до 12,5 мес во всей группе, а у 36 % больных достичь длительной стабилизации с медианой выживаемости 22,3 мес.

Ключевые слова: *рефрактерный рак яичников, тактика лечения, выживаемость*

Management and results of treatment of patients with refractory ovarian cancerr

N.G. Kormosh, K.P. Laktionov
Research Institute of Clinical Oncology of N.N. Blokchin Russian Cancer Research Center of Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The results of observation of 22 patients with refractory ovarian cancer were analyzed. The usefulness of chemotherapy the second and subsequent lines of treatment is shown. Sequential treatment by not cross-resistant chemotherapy allows increase median survival up to 12.5 months in general group. In 36 % of patients with good performance status prolonged stabilization of disease with median overall survival of 22.3 months was achieved.

Key words: *refractory ovarian cancer, management of treatment, survival*

Введение

По стандартизованным показателям заболеваемости злокачественными новообразованиями в 2007 г. рак яичников занимает 7-е место и составляет 11 случаев на 100 тыс. женщин, а по смертности — 4-е место (5,9 на 100 тыс.). За последние 5 лет заболеваемость увеличилась на 4,1 %, а смертность снизилась на 3,3 %. У 39,9 % пациенток диагностирована III стадия, а у 21,6 % — IV стадия заболевания. Летальность на первом году после постановки диагноза снизилась до 27,4 % по сравнению с 34,8 % в 1997 г. [1]. Основными причинами смертности в ранние сроки после постановки диагноза является рефрактерность к лечению больных с диссеминированным раком, а также осложнения от агрессивного противоопухолевого лечения. Группа больных платинорефрактерным раком яичников выделена по критерию отсутствия эффекта от химиотерапии (ХТ) 1-й стандартной линии. Данная группа больных включает до 25 % всех больных диссеминированным раком и имеет самый неблагоприятный прогноз по ответу на 2-ю линию ХТ и продолжительности жизни [2]. Это наиболее сложная категория пациенток, поскольку лечение проводится на фоне прогрессирования и, следовательно, различной степени выраженности как симптомов основного заболевания, так и различных органных и метаболических нарушений. Больные этой группы также требуют активной симптоматической терапии и коррекции психоэмоциональной сферы.

На сегодняшний день в клинической практике нет надежных критериев для предсказания эффективности ХТ, но имеется широкий выбор активных цитостатиков. Однако эффективность любого препарата во 2-й и последующих линиях ХТ не превышает 30 %, а медиана времени до прогрессирования составляет около 4 мес, поэтому выбор химиопрепарата определяется его токсичностью и побочными эффектами. Учет всех этих параметров в конкретной ситуации ведет, с одной стороны, к индивидуализации лечения, а с другой — значительно осложняет формирование групп для научного исследования. В связи с этим тактика дальнейшего лечения больных с прогрессированием на фоне ХТ 1-й линии не определена, а данные литературы противоречивы. Существует мнение о нецелесообразности проведения ХТ 3-й и более линий у исходно рефрактерных к препаратам платины больных, однако есть работы, указывающие на эффективность использования различных групп препаратов не только с учетом контроля симптомов заболевания и качества жизни, но и отдаленных результатов.

Цель исследования — определение целесообразности проведения ХТ 2–4-й линий у больных рефрактерным диссеминированным раком яичников.

Материалы и методы

В исследование были включены 95 первичных больных распространенным эпителиальным раком яичников, находившихся на лечении в клинике РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в период с 1998 по 2007 г. Из них 5 пациенток противоопухолевого лечения не получали, остальные были пролечены по принятым в данный период времени методикам. У всех больных 1-я линия ХТ включала производные платины. У 22 (23 %) пациенток наблюдалось прогрессирование заболевания на фоне ХТ 1-й линии. Эти наблюдения включены в настоящий анализ.

У всех больных диагноз был верифицирован гистологически. Стадия заболевания определялась на основании данных обследования и интраоперационных находок. Эффект лечения оценивался по модифицированным RECIST-критериям (оценка опухолевых проявлений с помощью уль тразвукового томографа, проведенная одним специалистом с использованием одного аппарата). Прогрессирование заболевания определялось как увеличение на 20 % и более суммы диаметров контрольных очагов и/или появление новых на протяжении всего периода наблюдения. Стабилизация заболевания определялась как изменение суммы максимальных размеров контрольных очагов в диапазоне: рост < 20 %, уменьшение < 30 %. Стабилизация считалась значимой при ее продолжительности более 8 нед. Эффект признавался частичным при уменьшении суммы диаметров контрольных очагов ≥ 30 %.

До каждого курса ХТ 2-й и последующих линий мы оценивали больных клинически, и при наличии признаков прогрессирования, но при сохранении хорошего общего состояния (ECOG 0–2) и желании пациентки продолжить лечение назначался иной режим лечения.

Критерием оптимальной циторедуктивной операции считался размер остаточной опухоли < 1 см.

Для оценки площади поражения брюшины опухолевыми диссеминатами вся брюшина разделена на 4 условные единицы (у. е.) площади: париетальная, висцеральная, малый таз и диафрагма. При этом тотальный канцероматоз брюшины соответствовал 4 у. е. поражения, а опухолевые изменения брюшины в пределах 1 области — 1 у. е.

Общая продолжительность жизни рассчитывалась от даты верификации диагноза до даты смерти, общая длительность стабилизации — как сумма длительности стабилизации на каждой линии ХТ. Длительность периода без лечения определялась от даты последнего курса ХТ до даты смерти.

Характеристика больных рефрактерным раком яичников. Средний возраст больных на момент постановки диагноза составлял 55,8 года (38 –77 лет). Жалобы на боли предъявляли 6 пациенток, на наличие опухолевого образования и увеличение живота в размерах — 14, на нарушение работы кишечника — 2.

У 11 (50 %) пациенток наблюдались сочетанные хронические сопутствующие заболевания: сердечно-сосудистые — у 3, почечная патология — у 2, хронический холецистопанкреатит — у 2, хронический колит — у 2, персистирующий гепатит В — у 1 пациентки, и только у 1 больной не отмечено сопутствующих заболеваний.

Сопутствующие гинекологические заболевания: сочетанный эндометриоз — у 2 больных, миома матки — у 2, рецидивирующая гиперплазия эндометрия — у 1 больной, 2 пациентки страдали первичным бесплодием.

Средний возраст менархе составил 13,8 года. На момент установления диагноза рака яичников 4 больные находились в репродуктивном возрасте, остальные 18 — в состоянии менопа узы. Количество беременностей колебалось в широких пределах: от 1 до 21, в среднем 4,8; количество родов — в среднем 1,5 (1–3). Возраст наступления менопаузы в среднем составлял 47,8 года.

У 3 больных этой группы рак яичников диагностирован как метахронный рак: в анамнезе рак молочной железы был у 2, рак толстой кишки — у 1 пациентки.

Размеры первичной опухоли яичников составляли в среднем 13,4 (4–30) см.Четвертая стадия диагностирована у 5 пациенток с опухолевым плевритом, который у одной сочетался с отдаленными метастазами в печени, у 2 пациенток — с поражением забрюшинных и лимфатических узлов (ЛУ) средостения. У 15 больных диагностирована IIIC стадия процесса преимущественно за счет массивного поражения брюшины (n = 13), а у 2 пациенток имелись также уль тразвуковые признаки поражения регионарных ЛУ. У 2 пациенток с предполагаемым раком на ранней стадии диагностированы IIIB и IIIA стадии процесса по результатам ревизии брюшной полости и гистологическому исследованию биоптатов брюшины.

У 17 пациенток выявлен асцит (объем жидкости от 3 до 10 л), причем 11 из них требовалась неоднократная эвакуация жидкости. Объем жидкости, обнаруженной в плевральной полости у 5 пациенток, колебался от 1 до 2,5 л, во всех случаях потребовалась ее эвакуация из-за выраженной дыхательной недостаточности.

С учетом распространенности опухолевого процесса и тяжести сопутствующих заболеваний у 11 больных решено начать лечение с ХТ. Оставшимся 11 пациенткам на первом этапе комбинированного лечения проведены операции.

Характеристика больных, оперированных на первом этапе комбинированного лечения. Средний размер первичной опухоли составлял 15,7 (5–30) см. Во всех случаях опухоль была неподвижна относительно тазовых структур за счет инфиль тративного роста. По консистенции первичная опухоль была солидной в 6 слу чаях, кистозной — в 1, в остальных — кистозно-солидной.

Таблица 1. *Объем оперативных вмешательств, выполненных больным рефрактерным раком яичников на первом этапе комбинированного лечения*

Объем операции	Общее число операций	Число оптимальных циторедукций
Биопсия опухоли	1	–
Двусторонняя аднексэктомия	4	–
Резекция большого сальника	1	–
Надвлагалищная ампутация матки с придатками	1	–
Надвлагалищная ампутация матки с придатками, резекция большого сальника	4	1
Итого	11	1

В 3 случаях отмечены явления некроза опухоли. Метастазы в большом сальнике обнаружены в 10 случаях, по париетальной брюшине — в 6, по висцеральной — также в 6, по диафрагме — в 7 наблюдениях. Средняя площадь поражения брюшины составила 2,7 у. е. площади (1–4), средний размер метастазов по брюшине — 1,8 (0,5–4,0) см. У 3 пациенток метастазы по брюшине образовали массивные опухолевые инфильтраты, у остальных имелись многочисленные отдельные метастазы. По морфологической структуре опухоли были представлены аденокарциномой: у 7 пациенток — серозно-сосочкового типа, у 2 — муцинозного, у 2 — эндометриоидного типа. У 7 пациенток опухоль состояла из клеток различной степени дифференцировки, у 2 — преимущественно из высокодифференцированных и еще у 2 — низкодифференцированных. Объем выполненных операций представлен в табл. 1.

Только у 1 больной объем выполненного оперативного вмешательства признан оптимальным, средний размер остаточной опухоли в остальных случаях составлял 8,9 (4 –20) см. Средняя интраоперационная кровопотеря составила 430 (250–1000) мл. В послеоперационном периоде у 4 пациенток не отмечено осложнений, у остальных 7 развились осложнения, требующие интенсивной терапии: почечная недостаточность — у 1, септическое состояние — у 2, тромбоз глубоких вен нижних конечностей — у 2, длительный парез кишечника — у 1, сочетанные — у 1 больной.

Таким образом, в подавляющем большинстве случаев оперативное удаление всех, даже крупных опухолевых узлов не представлялось возможным ввиду наличия массивных опухолевых инфиль тратов или многочисленных метастазов по брюшине, наличия конгломерата в малом тазу с опухолевой инфиль тра-

Таблица 2. *Первая линия ХТ у пациенток с рефрактерным раком яичников, у которых лечение начато с операции (n = 11)*

Схема ХТ	Интервал операция — ХТ, дни	Число курсов ХТ	Средний интервал между курсами ХТ, дни	Максимальный эффект
PC/CC	7	5	31	Ст
PC	10	7	28	Ст
CAP	21	5	29	Ст
CAP	19	6	29	Ст
CAP	15	6	27	Ст
CC	18	5	29	Ст
CC	12	4	27	Ст
CC	8	1	–	Пр
C	22	3	32	Ст
C	45	3	23	Ст
TC	26	4	30	Ст
Медиана	18	4,5	29	

Примечание. *PC — цисплатин 100 мг/м² + циклофосфан 750 мг/м²; CC — карбоплатин AUC-5 + циклофосфан 750 мг/м²; CAP — цисплатин 50 мг/м² + циклофосфан 500 мг/м² + доксорубицин 50 мг/м²; C — карбоплатин AUC-6; TC — паклитаксел 135 мг/м² и карбоплатин AUC-5; Пр — прогрессирование; Ст — стабилизация*

цией тазовых структур, при опухолевом поражении большого сальника с врастанием в переднюю брюшную стенку или петли кишечника.

В послеоперационном периоде всем больным назначалась ХТ. Во всех случаях схема лечения включала препараты платины (табл. 2). Карбоплатин AUC-6 в монорежиме получали 2 пациентки; во всех остальных случаях проводилась поли-ХТ. Наиболее часто применялась схема карбоплатин АИС-5 + циклофосфан 750 мг/м^2 — 4 пациентки, из которых одной 1-й курс ХТ проведен цисплатином 100 мг/м^2 + циклофосфаном 750 мг/м^2, в дальнейшем пациентка переведена на карбоплатин из-за развития почечной недостаточности.

Послеоперационная ХТ в среднем проводилась через 18 дней после операции, только в 1 случае этот интервал составил 45 дней из-за развития сочетанных послеоперационных осложнений.

Общее число курсов ХТ 1-й линии было различным — от 1 до 7, в среднем 4,5. Интервалы между курсами составляли в среднем 29 (23–33) дней. Максимальный эффект лечения — стабилизация — получен у большинства больных, и только в 1 случае наблюдалось прогрессирование заболевания после проведения первого курса ХТ.

Характеристика больных рефрактерным раком яичников, получавших ХТ на первом этапе комбинированного лечения. Из 11 больных рефрактерным раком яичников 3 пациентки не были оперированы: 2 больные после 4 курсов ХТ умерли от острой сердечно-сосудистой недостаточности на фоне прогрессирования основного заболевания, 1 пациентка с прогрессированием заболевания после 4-го курса ХТ 1-й линии продолжила ХТ 2-й линии, не достигнув по данным обследования операбельного состояния.

Оставшимся 8 женщинам выполнена промежуточная циторедуктивная операция. Все эти больные в 1-й линии получали ХТ производными платины: в комбинации с таксанами — 1 пациентка, с антрациклинами и циклофосфаном — 2, циклофосфаном — 5 (табл. 3). Нарушений интенсивности неоадъювантной ХТ, как по дозам химиопрепаратов, так и связанных с увеличением интервалов между курсами, не отмечено. Клинически эффект предоперационной ХТ расценен как частичная регрессия в 6 случаях, как стабилизация — в 2.

Интраоперационная характеристика больных. Средний размер опухолевого конгломерата в малом тазу составлял 9,1 (6–15) см. В 5 случаях опухоль была неподвижна относительно тазовых структур за счет опухолевой инфильтрации ($n = 3$) и спаечного процесса ($n = 2$). По консистенции первичная опухоль была солидной в 4 случаях, кистозной — в 1, в остальных — кистозно-солидной. В 4 случаях отмечены признаки некроза опухоли. Метастазы в большом сальнике обнаружены во всех 8 случаях. Диссеминаты по брюшине малого таза также выявлены у всех пациенток, по париетальной брюшине — в 4 случаях, по висцеральной — также в 4, по диафрагме — в 5 наблюдениях. Средняя площадь поражения брюшины составила 2,6 (1–4) у. е. площади. Средний размер метастазов по брюшине составил 1,6 (0,1–4) см. У 2 пациенток метастазы по брюшине образовали массивные опухолевые инфильтраты. У 7 больных имела место серозная аденокарцинома, у 1 — муцинозная. Степень дифференцировки опухоли оценена у 6 пациенток: преобладали опухоли умеренной степени дифференцировки — 4 случая, у 2 больных выявлены низкодифференцированные опухоли.

Только в 1 случае объем выполненного оперативного вмешательства признан оптимальным (табл. 4),

Таблица 3. *Неоадъювантная ХТ, проведенная пациенткам с рефрактерным раком яичников (n = 8)*

Схема неоадъювантной ХТ	Число курсов ХТ	Максимальный эффект	Средний интервал между курсами ХТ
САР	3	ЧР	29
САР	3	ЧР	28
ТС	3	ЧР	21
СС	2	ЧР	30
СС	3	Ст	28
СС	5	ЧР	24
СС	2	Ст	21
РС	4	ЧР	23
Медиана	4,6		26

Примечание. *САР — цисплатин + доксорубицин + циклофосфан; ТС — таксол + карбоплатин; СС — карбоплатин + циклофосфан; РС — цисплатин + циклофосфан; ЧР — частичная регрессия; Ст — стабилизация.*

Таблица 4. *Объем оперативных вмешательств, выполненных пациенткам с рефрактерным раком яичников на 2-м этапе комбинированного лечения*

Операция	Число операций	Число оптимальных циторедукций
Биопсия опухоли	2	–
Двусторонняя аднексэктомия	1	–
Надвлагалищная ампутация/экстирпация матки с придатками, резекция большого сальника	5	1
Итого	8	1

Таблица 5. *Послеоперационная ХТ у пациенток с рефрактерным раком яичников, получавших неоадъювантную ХТ (n = 8)*

Схема ХТ	Интервал от предоперационного до послеоперационного курса ХТ, дни	Число курсов ХТ	Средний интервал между курсами ХТ	Максимальный эффект	Общее число курсов ХТ 1-й линии
САР	62	4	30	Ст	7
САР	65	2	32	Пр	5
ТС	34	3	25	Пр	6
СС	63	2	33	Пр	4
СС	41	1	–	Пр	6
СС	35	2	26	Пр	4
Т	32	1	–	Пр	3
РС	37	1	–	Пр	5
Медиана	39	2	30		5

Примечание. *САР — цисплатин + доксорубицин + циклофосфан; ТС — таксол + карбоплатин; СС — карбоплатин + циклофосфан; Т — паклитаксел; РС — цисплатин + циклофосфан; Ст — стабилизация; Пр — прогрессирование.*

средний размер остаточной опухоли в остальных случаях составил 5,2 (2–15) см. Лечебный патоморфоз в 1 случае расценен как выраженный, в 5 случаях — как слабый, у 2 пациенток — как умеренный. Средний объем кровопотери за время операции составил 620 (250–3000) мл. В послеоперационном периоде только у 1 больной развились осложнения, требующие интенсивной терапии (преходящее нарушение мозгового кровообращения), в остальных 7 случаях осложнений не наблюдалось.

Таким образом, в этой подгруппе больных неоадъювантная ХТ, проведенная с клиническим эффектом в виде частичной регрессии и стабилизации, недостаточна для выполнения оптимальной циторедукции. Более того, данные предоперационного обследования практически во всех случаях не соответствовали интраоперационной оценке опухолевого процесса.

В послеоперационном периоде только у 1 больной с неоптимальной циторедукцией и слабым лечебным патоморфозом клеток опухоли изменена схема ХТ . Остальным пациенткам продолжена ХТ 1-й линии, при этом количество послеоперационных курсов ХТ было от 1 до 4. Только у 1 больной максимальный эффект расценен как стабилизация, в остальных случаях наблюдалось прогрессирование заболевания на фоне лечения. Нарушений интенсивности лечения не отмечено как по дозам химиопрепаратов, так и по интервалам между курсами. У 3 больных интервал от предоперационного до послеоперационного курса ХТ составил >60 дней, у остальных пациенток — от 32 до 41 дня (табл. 5).

Таким образом, у больных, получавших неоадъювантную ХТ с частичным клиническим эффектом, со слабым или умеренным лечебным патоморфозом при наличии остаточной опухоли продолжение лечения по той же схеме ведет к прогрессированию заболевания.

Учитывая неоптимальный характер операции практически у всех наблюдаемых, для анализа результатов 2-й и последующих линий ХТ мы отказались от деления больных на подгруппы в зависимости от начального метода лечения и объединили их в одну группу (табл. 6).

При оценке 1-й линии ХТ во всей группе отмечено, что только у 1 больной прогрессирование заболевания выявлено после 1 курса ХТ, в дальнейшем опухоль у нее оказалась также рефрактерна к другим химиопрепаратам. Остальным пациенткам проведено в среднем 4,6 курса ХТ 1-й линии. Таким образом, только у 1 (4,5 %) больной отмечена исходная рефрактерность к ХТ производными платины, у остальных пациенток, как оперированных на первом этапе комбинированного лечения, так и получающих неоадъювантную ХТ, толерантность развилась на фоне терапии.

Как видно из табл. 6, из 22 пациенток, рефрактерных к 1-й линии ХТ производными платины, 18 получили ХТ 2-й линии, 12 — ХТ 3-й линии, 5 — ХТ 4-й линии. Максимальный эффект , достигнутый на фоне лечения, — стабилизация. На фоне ХТ 2-й линии стабилизация заболевания длительностью 12–32 нед достигнута у 7 (38,9 %) больных. На фоне ХТ 3-й линии длительная стабилизация (16 и 28 нед) наблюдалась у 2 (16,6 %) больных, получавших гемзар. На фоне

Таблица 6. *ХТ 1-й и последующих линий, проведенная пациенткам с рефрактерным раком яичников (n = 22)*

Схема ХТ 1-й линии	Макс. эффект 1-й линии	Схема ХТ 2-й линии	Макс. эффект 2-й линии	Схема ХТ 3-й линии	Макс. эффект 3-й линии	Схема ХТ 4-й линии	Макс. эффект 4-й линии
САР	ЧР/ Ст	Т	Пр	Гемзар	Пр	Нет	
САР	ЧР/ Пр	Т	Ст	Гемзар	Пр	Нет	
СС	Ст	Нет		Нет		Нет	
ТС	ЧР/ Пр	РИ	Пр	Нет		Нет	
РС	Ст	ТА	Ст	Тио-теф	Пр	Нет	
САР	Ст	Т	Пр	Нет		Нет	
СС	Ст	Нет		Нет		Нет	
САР	Ст	Т	Пр	Гемзар	Пр	Нет	
С	Ст	Нет		Нет		Нет	
СС	Ст	Т	Пр	Нет		Нет	
РС	Ст	Т	Ст	Гемзар	Пр	Нет	
С	Ст	Нет		Нет		Нет	
ТС	Ст	Гексален	Ст	Гемзар	Пр	Тио-теф	Пр
СС	ЧР/ Пр	Т	Пр	Нет		Нет	
САР	Ст	ТС	Ст	Гемзар	Ст	7 мес без ХТ	
СС	Ст/Пр	Т	Пр	Топотекан	Пр	Элоксатин	Пр
СС	Ст	Гемзар	Ст	Топотекан	Пр	Нет	
СС	Пр	ТР	Пр	Р+топотекан+А	Пр	С+ифосфамид	Пр
СС	ЧР/ Пр	Т	Пр	нет		Нет	
РС	ЧР/ Пр	Т	Ст	Гемзар	Ст	Топотекан	Пр
СС	Ст/Пр	ТА	Пр	Гемзар	Пр	Этопозид	Ст
СС	Ст	Т	Пр	Нет		Нет	

Примечание. *САР — цисплатин + доксорубицин + циклофосфан; СС — карбоплатин + циклофосфан; ТС — паклитаксел + карбоплатин; Т — паклитаксел; РИ — цисплатин + ифосфамид; ТА — паклитаксел + доксорубицин; ТР — паклитаксел + цисплатин; Р + топотекан + А — цисплатин + топотекан + доксорубицин; ЧР — частичная регрессия; Ст — стабилизация; Пр — прогрессирование.*

ХТ 4-й линии стабилизация болезни длительностью 32 нед (пероральный этопозид) отмечена у 1 больной.

Из 8 пациенток, ответивших на лечение, у 2 наблюдалась стабилизация заболевания последовательно на фоне ХТ 2-й и 3-й линий, у остальных (75%) только на фоне одной линии.

Таким образом, последующая ХТ у больных рефрактерным раком яичников паллиативна, вероятность ответа на ХТ уменьшается от линии к линии, а чувствительность к лечению сохраняется преимущественно к одному препарату. Поскольку на сегодняшний день мы не имеем возможности до начала терапии судить об индивидуальной чувствительности к химиопрепаратам, лечение таких больных носит эмпирический характер.

Медиана продолжительности жизни во всей группе составила 12,5 (3,9–46,7) мес. Медиана продолжительности жизни у больных, ответивших на лечение на

Таблица 7. *Сравнительный анализ пациенток с рефрактерным раком яичников со стабилизацией и без таковой на фоне ХТ 2-й и последующих линий*

Параметр	Медиана (диапазон)		*p* (критерий Манна–Уитни)
	Больные без стабилизации (*n* = 14)	Больные со стабилизацией (*n* = 8)	
Общая длительность стабилизации, мес	5,0 (0,0–7,3)	13,0 (10,2–35,1)	0,0001
Длительность периода без лечения, мес	1,8 (0,2–6,9)	3,3 (0,8–7,7)	0,031
Общая продолжительность жизни, мес	9,1 (3,8–14,8)	22,3 (12,6–46,7)	0,0003
Число проведенных курсов ХТ	6,5 (3–10)	13,5 (12–24)	0,0001
Число линий ХТ	2,0 (1–4)	4,0 (3–8)	0,0033
Число эффективных курсов ХТ	4,5 (0–7)	11,0 (10–16)	0,0001
Число неэффективных курсов ХТ	2,0 (0–5)	2,0 (1–9)	

фоне ХТ любой линии, составила 22,3 (12,6–46,7) мес, у пациенток, не ответивших на лечение, — 9,1 (3,9–14,8) мес.

Медиана продолжительности жизни больных, не получавших противоопухолевую терапию, составила 5,2 мес (2 нед — 12 мес).

Клиническая значимость стабилизации у пациенток с рефрактерным раком яичников. В процессе лечения у 8 (36,4 %) из 22 пациенток с рефрактерным раком яичников наблюдалась длительная стабилизация. Для того чтобы понять, имеет ли полученный эффект клиническую значимость, был проведен сравнительный анализ продолжительности жизни, длительности стабилизации, а также периода без лечения (табл. 7).

Общая продолжительность жизни была различной — от 3,9 до 46,7 мес. Средняя продолжительность жизни без лечения составила 2,9 (0,2–7,8) мес, что равнялось в среднем 25 (1,6–48,8) % общей продолжительности жизни. Это свидетельствует о медленном течении заболевания у отдельных больных, как на фоне проводимой ХТ, так и без нее.

Проведен корреляционный анализ полученных данных. Общая продолжительность жизни коррелировала с общей длительностью стабилизации ($r = 0,8$; $t = 6,7$; $p = 0,000002$), с временем без ХТ ($r = 0,69$; $t = 4,32$; $p = 0,0003$), с общим количеством курсов ХТ ($r = 0,92$; $t = 10,8$; $p = 0,000000$), с количеством линий ХТ ($r = 0,75$; $t = 5,16$; $p = 0,00005$). Таким образом, мы проводим больше курсов и линий ХТ тем больным, у кого продолжительность жизни больше, и именно в этой группе больных больше шансов достичь длительной стабилизации. Другими словами, при эмпирическом подходе к назначению ХТ следуе т учитывать, что чем менее агрессивно протекает заболевание, тем больше у больного шансов получить эффективную ХТ с увеличением продолжительности жизни.

Неизбежно возникает вопрос: каковы причины и сроки смерти этих больных после окончания последнего курса ХТ?

Семь пациенток умерли в течение 1 мес после окончания последнего курса ХТ . Основными причинами смерти были: инфаркт миокарда ($n = 2$), тромбоэмболия легочной артерии ($n = 2$), инсульт, тонкокишечная непроходимость, пневмония на фоне фебрильной нейтропении. Остальные больные умерли в сроки от 1,5 до 7,7 мес от последнего курса ХТ. Причины смерти по результатам вскрытия установлены в 10 случаях: метастазирование в головной мозг ($n = 1$), печеночная недостаточность ($n = 2$), толстокишечная непроходимость ($n = 5$), почечная недостаточность ($n = 2$). У 5 больных вскрытие не проводилось, однако на основании медицинской документации и наблюдения врача по месту жительства основной причиной смерти была указана кахексия на фоне прогрессирования основного заболевания.

Как показал анализ данных 7 больных, умерших в течение 1 мес от последнего курса ХТ , общая выживаемость равнялась 3,9–12,6 мес. В течение первого полугодия умерли 4 (57 %) пациентки, из них 3 на фоне ХТ 1-й линии, и 1 больная на фоне ХТ 4-й линии, причиной смерти были тромботические осложнения. Т ри пациентки умерли в течение второго полугодия на фоне ХТ 2–3-й линий, при этом причинами смерти были инфаркт миокарда ($n = 1$), кишечная непроходимость ($n = 1$), пневмония на фоне фебрильной нейтропении ($n = 1$).

Анализ данных больных, умерших в сроки >1,5 мес от последнего курса ХТ, показал общую выживаемость, равную 5,5–46,7 мес. Практически это были пациентки, у которых дальнейшее проведение ХТ признано нецелесообразным. В этой подгруппе только 1 больная скончалась в течение первых 6 мес от начала лечения на фоне ХТ 1-й линии, 4 пациентки умерли в течение второго полугодия на фоне ХТ 2-й линии, остальные 10

больных умерли в течение 2–3 лет лечения, преимущественно на фоне ХТ 3–4-й линий.

Таким образом, больные не доживали до очередного курса ХТ преимущественно из-за тромбоосложнений в течение первых 6 мес от начала лечения. А больные, у которых ХТ была исчерпана, умирали в основном из-за полиорганной недостаточности в более поздние сроки.

Агрессивное течение заболевания у больных с рефрактерными опухолями определяется не только скоростью прогрессирования, но и развитием паранеопластических процессов, в частности тромбоосложнений.

Выводы

1. У пациенток с диссеминированным раком яичников рефрактерность к ХТ 1-й линии преимущественно вторична и развивается на фоне лечения. Исходная первичная рефрактерность наблюдалась у 1 из 22 пациенток (4,5 %).

2. Максимальный эффект ХТ 2-й и последующих линий у больных рефрактерным раком яичников — стабилизация.

3. Резистентность к ХТ 1-й линии препаратами платины не означает мультирезистентности. Последовательное лечение не кросс-резистентными химиопрепаратами больных рефрактерным раком яичников позволила увеличить медиану продолжительности жизни до 12,5 мес во всей группе, а в 36 % случаев достичь длительной стабилизации с медианой продолжительности жизни 22,3 мес при сохранении общего удовлетворительного состояния.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2007 г. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2009; 20(3) (прил.1).
2. Кедрова А.Г. Персистирующий рак яичников: активная тактика лечения. Материалы X Российского онкологического конгресса. Москва, 2006.