

О.С. Дудниченко
Т.П. Якимова
С.М. Карташов
І.В. Калапуц

Харківська медична академія
післядипломної освіти,
м. Харків
Інститут медичної радіології
ім. С.П. Григор'єва
АМН України,
м. Харків

Рак яєчників: хемотерапія другої лінії

Ovarian cancer: second-line chemotherapy

Цель работы: Изучить эффективность лечения больных раком яичников (РЯ) в зависимости от использования химиотерапии (ХТ) 2-й линии с учетом степени дифференцировки опухоли и распространенности процесса.

Материалы и методы: Обследовано 425 больных РЯ I–IV ст., у которых оценили результаты лечения по продолжительности жизни и 5-летней выживаемости. Все пациенты имели эпителиальную морфологическую структуру опухолей. Во всех случаях определена степень дифференцировки опухоли. Возраст женщин колебался от 29 до 72 лет. Для ХТ 2-й линии применяли схемы лечения на основе препаратов платины: СР (циклофосфамид + цисплатин), САР (циклофосфамид + цисплатин + доксорубин): свободная или липосомальная форма — липодокс), цисплатин+паклитаксел.

Результаты: Отдаленные результаты лечения пациентов РЯ зависят от применения ХТ 2-й линии, причем эта зависимость имеет связь с распространенностью процесса и степенью дифференцировки опухоли. Химиотерапия ХТ 2-й линии позволила увеличить продолжительность жизни при всех степенях дифференцировки опухолей больных с I–III и при высокодифференцированных опухолях IV ст.

Выводы: Использование ХТ 2-й линии улучшает результаты лечения больных РЯ. Чем более распространенным является процесс и чем ниже степень дифференцировки опухоли, тем меньшая эффективность наблюдается при ХТ 2-й линии.

Ключевые слова: рак яичников, химиотерапия, стадия заболевания, дифференцировка опухоли.

Objective: To study the efficacy of treatment of ovarian cancer (OC) depending on the use of second-line chemotherapy (CT) with the account of the degree of the tumor differentiation and the process dissemination.

Material and Methods: The study involved 425 patients with stage I-IV OC in whom the results of treatment were evaluated according to the life span and 5-year survival. All patients had epithelial tumors. In all cases the degree of the tumor differentiation was determined. The age of the patients ranged from 29 to 72. Platinum preparations were used for second-line chemotherapy: CP (cyclophosphamide + cisplatin), CAP (cyclophosphamide + cisplatin + doxorubicin in free or liposomal form - lipodox), cisplatin + paclitaxel.

Results: Long-term results in the patients with OC depended on the use of second line chemotherapy, this correlation is connected with the process dissemination and degree of the tumor differentiation. Second-line chemotherapy allowed to prolong the life of the patients at all grades of tumor differentiation at I-III stage and in patients with highly differentiated tumors at IV stage.

Conclusion: The use of second line CT improves the results of treatment in OC. The more disseminated is the process and the lower is the degree of differentiation, the less effective is second-line CT.

Key words: ovarian cancer, chemotherapy, stage of the disease, tumor differentiation.

Рак яєчників (РЯ) залишається основною причиною смерті серед пухлин жіночої статеві сфери [1, 2]. Понад дві третини хворих на момент постановки діагнозу мають поширений процес [3, 4]. Незважаючи на впровадження нових ефективних режимів хемотерапії (ХТ), рано чи пізно відзначається прогресування захворювання [4, 5].

Результати лікування хворих на РЯ залежать від багатьох факторів, у тому числі й від ефективності впливу на рецидив захворювання [4–6]. Рецидив захворювання та строки його виникнення залежать від особливостей пухлинного процесу, реактивності організму та ефективності застосування ХТ 1-ї лінії [4, 7–9]. Рецидивування РЯ потребує використання ХТ 2-ї лінії. Однак у літературі є мало даних про особливості застосування й ефективності

використання ХТ 2-ї лінії залежно від найважливіших клінічних і прогностичних факторів.

Мета дослідження — вивчити ефективність лікування хворих на РЯ у залежності від застосування ХТ 2-ї лінії з урахуванням ступеня диференціювання пухлини та поширеності процесу.

Методика дослідження

Матеріалом дослідження послужили 425 пацієнтів із РЯ I–IV ст. (T1C–3C N0–1M0–1), у яких оцінили результати лікування щодо тривалості життя та 5-річної виживаності. Абсолютна більшість хворих мала III ст. захворювання. В усіх обстежених спостерігали епітеліальну морфологічну структуру пухлин; усім було визначено ступінь диференціювання пухлини. Вік хворих коливався від 29 до 72 років, при цьому переважали жінки віком 51–65 років. Для ХТ 2-ї лінії застосовували схеми лікування на основі препаратів платини: СР (циклофосфамід + цисплатин), САР (циклофосфамід + цисплатин + доксорубин): вільна чи липосомальна форма-ліподокс), цисплатин + паклітаксел.

Результати та їх обговорення

Обстежена група пацієнтів із РЯ з метою вивчення результатів лікування залежно від застосування ХТ 2-ї лінії та стадії захворювання. Дані наведені в табл. 1.

Як видно з наведених у табл. 1 даних, ХТ 2-ї лінії використовували у більшості хворих. Про рівноцінність досліджуваних груп можна судити за поширеністю процесу. За цим показником у групі ХТ 2-ї лінії дещо частіше траплялася ІІІ ст., а І–ІІ та ІV ст. — рідше порівняно з групою, де терапію 2-ї лінії не застосовували.

Ефективність використання ХТ 2-ї лінії оцінювали за тривалістю життя і 5-річною виживаністю хворих. Аналіз 5-річної виживаності у спільних групах хворих виявив чітку тенденцію до зростання даного показника при застосуванні ХТ 2-ї лінії. При цьому статистично вірогідної відмінності не отримано через невелику кількість хворих, які пережили 5-річний рубіж. Водночас тривалість життя в досліджуваних групах вірогідно відрізнялася та була вищою в групі хворих, де застосовували терапію 2-ї лінії.

За даними оцінки ефективності використання ХТ 2-ї лінії з урахуванням поширеності процесу, встановлено, що в хворих із І–ІІ ст. РЯ 2-гу лінію не застосовували лише в 15% обстежених. Аналіз тривалості життя показав, що відзначається статистично вірогідне збільшення цього показника у разі ХТ 2-ї лінії. Терапія 2-ї лінії на початкових стадіях захворювання дозволила збільшити тривалість життя на 20,7 міс. При оцінці 5-річної виживаності встановлена така ж закономірність, як і щодо тривалості життя, однак статистично вірогід-

ної різниці в показниках не отримано.

Результати лікування хворих досліджуваних груп при ІІІ ст. РЯ свідчать про те, що вони склали абсолютну більшість в обох групах, причому частка хворих із ІІІ ст. дещо більша в групі, де застосовували ХТ 2-ї лінії. Тривалість життя в досліджуваних групах виявилася вірогідно вищою при використанні ХТ 2-ї лінії. Таку ж тенденцію спостерігали і щодо 5-річної виживаності, проте вірогідної різниці в показниках не отримано.

Аналіз результатів лікування при ІV ст. хвороби показує, що істотних відмінностей у досліджуваних групах не відзначається. Виявлена лише слабо виражена тенденція до більшої тривалості життя при застосуванні у пацієнтів із ІV ст. ХТ 2-ї лінії. При цьому 5-річна виживаність у групах практично не відрізняється.

Зважаючи на дані літератури про те, що на результати лікування хворих на РЯ істотно впливає ступінь диференціювання пухлини [4, 7, 8], ми вивчили ефективність лікування залежно від використання ХТ 2-ї лінії, поширеності процесу й ступеня диференціювання пухлини. Результати проведених досліджень наведені в табл. 2.

Вивчення ефективності ХТ 2-ї лінії при високодиференційованих пухлинах виявило статистично вірогідну відмінність у тривалості життя. Поряд із цим застосування терапії 2-ї лінії не дозволило збільшити 5-річну виживаність порівняно з групою, де цього лікувального впливу не було.

Використання ХТ 2-ї лінії у хворих на РЯ з помірnodиференційованими пухлинами дозволило вірогідно збільшити тривалість життя. При цьому 5-річна виживаність зросла на 11,6% порівняно із пацієнтами, яким терапію 2-ї лінії не проводили.

У групі пацієнтів із низькодиференційованими пухлинами виконання ХТ 2-ї лінії та-

Таблиця 1 — Ефективність лікування хворих на РЯ залежно від застосування ХТ 2-ї лінії та стадії хвороби
Efficacy of treatment of OC depending on the use of second-line chemotherapy and the stage of the disease

Стадія захворювання	Хемотерапія 2-ї лінії					Без ХТ 2-ї лінії				
	Кількість хворих		Тривалість життя (міс.)	5-річна виживаність		Кількість хворих		Тривалість життя (міс.)	5-річна виживаність	
	абс.	%		абс.	%	абс.	%		абс.	%
I-II	57	15,1±1,8	60,8±3,2	37	64,9±6,2	9	19,1±6,1	40,1±6,8 **	4	44,4±16,5
III	252	66,7±2,4	32,8±1,8	64	25,4±2,7	26	55,3±7,3	21,4±4,8 *	4	15,4±7,0
IV	69	18,2±2,0	14,5±1,3	6	8,7±3,4	12	25,6±6,4	12,5±4,2	1	8,3±7,8
Разом	378	100,0	33,7±1,3	107	28,3±2,3	47	100,0	22,7±2,4 **	9	19,1±6,1

Примітка. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ — відмінність між групами статистично вірогідна.

Таблиця 2 — Ефективність лікування хворих на РЯ залежно від застосування ХТ 2-ї лінії, ступеня диференціювання пухлини та стадії захворювання
Efficacy of treatment of OC depending on the use of second-line chemotherapy, the tumor differentiation and the stage of the disease

Ступінь диференціювання пухлини	Стадія захворювання	Хемотерапія 2-ї лінії					Без ХТ 2-ї лінії				
		Кількість хворих		Тривалість життя (міс.)	5-річна виживаність		Кількість хворих		Тривалість життя (міс.)	5-річна виживаність	
		абс.	%		абс.	%	абс.	%		абс.	%
Високодиференційована	I-II	31	30,1±4,5	70,1±3,5	24	77,4±7,6	5	35,7±12,8	54,2±5,3 *	3	60,0±21,9
	III	60	58,3±4,8	47,5±2,3	33	55,0±6,4	7	50,0±13,4	32,9±4,8 **	4	57,1±18,7
	IV	12	11,6±3,1	33,2±5,7	6	50,0±14,4	2	14,3±9,3	17,3±6,4	-	-
	Разом	103	100,0	52,6±2,3	63	61,2±4,8	14	100,0	38,3±4,4 **	7	50,0±13,4
Помірнодиференційована	I-II	16	15,1±3,5	48,5±5,1	11	68,8±11,7	3	25,0±12,5	24,6±9,1 *	1	33,3±27,1
	III	69	65,1±4,6	35,2±2,4	18	26,1±5,3	6	50,0±14,4	20,3±6,9 *	1	16,7±15,3
	IV	21	19,8±3,9	15,3±2,3	1	4,8±4,7	3	25,0±12,5	14,4±5,4	-	-
	Разом	106	100,0	33,3±1,8	30	28,3±4,4	12	100,0	19,9±3,8 **	2	16,7±10,8
Низькодиференційована	I-II	10	5,9±1,8	36,2±5,9	2	20,0±12,6	1	4,8±4,7	16,3±6,7 *	-	-
	III	123	72,4±3,4	24,1±1,3	12	9,8±2,7	13	61,9±10,5	15,7±5,1	1	7,7±7,5
	IV	36	21,7±3,4	12,8±2,1	-	-	7	27,3±9,7	10,7±2,4	-	-
	Разом	170	100,0	22,3±1,3	14	8,2±2,1	21	100,0	14,1±1,7	1	4,8±4,7

Примітка. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ — відмінність між групами статистично вірогідна.

кож дозволило вірогідно збільшити тривалість життя, однак це дало лише незначне зростання 5-річної виживаності.

Аналіз ефективності застосованої терапії 2-ї лінії залежно від ступеня диференціювання пухлини та стадії хвороби дозволив виявити певні відмінності. Так, на початкових стадіях РЯ тривалість життя мала статистично вірогідну відмінність при всіх ступенях диференціювання пухлин залежно від використання ХТ 2-ї лінії. Ця відмінність у хворих з проведеною і не проведеною ХТ 2-ї лінії була практично однаковою в групах із різним ступенем диференціювання пухлини. Водночас 5-річна виживаність мала іншу залежність порівняно з тривалістю життя. Так, у разі високодиференційованих пухлин I-II ст. 5-річна виживаність у групі, де ХТ 2-ї лінії не здійснювали, виявилася вищою лише на 22%, а при помірнодиференційованих — у понад 2 рази.

Результати лікування хворих із III ст. РЯ з урахуванням ступеня диференціювання пухлини демонструють вірогідно вищу тривалість життя в групі з використанням ХТ 2-ї лінії; 5-річна виживаність у порівнюваних групах була практично однаковою.

За наявності у пацієнтів із III ст. РЯ помірного диференціювання пухлин тривалість життя і 5-річна виживаність мали значні відмінності в групах, де ХТ 2-ї лінії використовували й не використовували.

Застосування ХТ 2-ї лінії при низькому

диференціюванні пухлин у хворих із III ст. РЯ істотно не вплинуло на 5-річну виживаність. Поряд із цим за використання даного лікувального впливу тривалість життя була вищою в 1,5 рази.

Аналіз результатів лікування осіб із РЯ IV ст. продемонстрував, що статистично вірогідних відмінностей залежно від ступеня диференціювання пухлини в порівнюваних групах не отримано. У випадках високодиференційованих новоутворень ХТ 2-ї лінії дозволила збільшити тривалість життя у 2 рази. Втім через невелику кількість спостережень не можна вважати отримані в показниках виживаності відмінності як закономірність у зв'язку з відсутністю вірогідності. Водночас тенденція до кращих результатів лікування в групі хворих, де використовували терапію 2-ї лінії, простежується досить чітко.

При помірно- й низькодиференційованих пухлинах IV ст. РЯ ХТ 2-ї лінії практично не вплинула на тривалість життя. Порівняти 5-річну виживаність у досліджуваних групах не є можливим з огляду на низькі показники.

Отже, аналіз віддалених результатів терапії хворих на РЯ показує, що результати лікування залежать від ефективності ХТ 2-ї лінії, причому ця залежність має зв'язок із поширеністю процесу. Застосування терапії 2-ї лінії при I-III ст. дозволяє збільшити тривалість життя. П'ятирічна виживаність при I-III ст. РЯ також мала чітку тенденцію до зростання при даному лікувальному впливі. Водночас застосування ХТ 2-ї лінії істот-

но не поліпшує результати лікування при IV ст. хвороби. Це дає можливість припустити, що даний випадок вимагає іншого підходу до лікування, в тому числі й щодо ХТ 1-ї лінії.

Ефективність ХТ 2-ї лінії, застосована у хворих на РЯ, передбачає вірогідне збільшення життя при всіх ступенях диференціювання новоутворень. Включення даного лікувального впливу дозволило збільшити й 5-річну виживаність, причому це зростання залежить від ступеня диференціювання пухлини. Так, великий вплив на 5-річну виживаність терапія 2-ї лінії справила при помірно- й низькодиференційованих пухлинах, і менший — на хворих із високодиференційованими.

Аналіз ефективності використання ХТ 2-ї лінії залежно від ступеня диференціювання пухлини й стадії захворювання виявив деякі особливості. На початкових стадіях хвороби тривалість життя мала статистично вірогідну відмінність при всіх ступенях диференціювання новоутворення залежно від включення терапії 2-ї лінії.

Хемотерапія 2-ї лінії при III ст. хвороби також справляє вплив на результати лікування залежно від ступеня диференціювання. Терапія 2-ї лінії дозволяє істотно збільшити тривалість життя хворих, особливо при високо- й помірно диференційованих пухлинах. Водночас даний лікувальний вплив при III ст. не збільшує 5-річну виживаність у хворих із високою і низькою диференційованістю пухлинних клітин. Найбільш збалансовані ефекти щодо віддалених результатів лікування одержані у пацієнтів із помірним диференціюванням новоутворень.

У даної групи жінок ХТ 2-ї лінії сприяло підвищенню як 5-річної виживаності, так і середньої тривалості життя. Ці дані дозволяють припустити, що при III ст. РЯ 5-річна виживаність при високо- і низькодиференційованих пухлинах залежить великою мірою від ефективності застосування ХТ 1-ї лінії.

Аналіз результатів лікування хворих із IV ст. РЯ показав, що тільки при високодиференційованих пухлинах отримано ефект від застосування ХТ 2-ї лінії. У разі помірно- та низькодиференційованих пухлин IV ст. РЯ використання терапії 2-ї лінії не поліпшує результатів лікування. Ймовірно, що найбільше значення в цих клінічних ситуаціях необхідно приділяти ХТ 1-ї лінії, а також застосовувати інші препарати й схеми лікування для ХТ 2-ї лінії.

1. Ефективність застосування ХТ 2-ї лінії залежить від поширеності процесу й ступеня диференціювання пухлини: чим поширенішим є процес і нижчим ступінь диференціювання пухлини, тим меншою є ефективність, спостережувана у разі використання ХТ 2-ї лінії.

2. Хемотерапія 2-ї лінії збільшує тривалість життя хворих I–III ст. при всіх ступенях диференціювання пухлин і у хворих IV ст. з високодиференційованими новоутвореннями.

Література

1. Павлова Т.Д. // *Международ. мед. журнал.* — 1997. — № 3. — С. 61–65.
2. Тюляндин С.А. // *Вопр. онкол.* — 1999. — № 4. — С. 350–354.
3. Шпарик Я.В. *Поширений рак яєчників: консенсус з проблем лікування 1998 року.* — Львів: Медицина світу, 1999. — С. 432–438.
4. Бохман Я.В. *Руководство по онкогинекологии.* — М.: Медицина, 1989. — 463 с.
5. Шпарик Я.В., Томич М.В. *Хіміотерапія раку яєчників.* — Львів: Медицина світу, 1998. — 99 с.
6. Шпарик Я.В. // *Акуш. и гинекол.* — 1997. — № 4. — С. 62–63.
7. Загольская В.Н., Винокуров В.Л., Нечаева И.Д., Пожарисский К.М., Юркова Л.Е. // *Вопр. онкол.* — 1985. — № 9. — С. 62–70.
8. Berkery Ed. R., Cleri L.B., Skerin A.T. *Oncology: Pocket Guide to Chemotherapy.* — London: Mosby-Wolfe, 1997. — 331 p.
9. Новикова Е.Г., Франк Г.А., Чулкова О.В., Ронина Е.А. *Современные подходы в терапии рака яєчников // Онкология на рубеже 21 века: Сб. тезисов.* — М., 1999. — С. 267–268.

Дата надходження: 04.04.2001.

Адреса для листування:

Дудниченко Олександр Сергійович,
Помірки-70, ОКОД, вул. Лісопарківська, 2, Харків, 61070,
Україна

Висновки