

Санкт-Петербургская
медицинская академия
последипломного образования,
НИИ онкологии
им. проф. Н.Н.Петрова
Минздрава РФ,
Санкт-Петербург

СОВРЕМЕННАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ РАКА ЯИЧНИКА

А.Ф. Урманчиева

За последние десятилетия в мире накоплен значительный опыт лечения рака яичника, базирующийся на результатах многоцентровых рандомизированных исследований и мета-анализе достаточно репрезентативных групп больных, что заставляет в настоящее время пересмотреть установленные в практике стандарты лечения рака яичника.

Рак яичника остается ведущей причиной смерти среди злокачественных гинекологических опухолей. По данным Международного агентства по изучению рака (IARC), ежегодно в мире регистрируется более 200 000 новых случаев рака яичников, и более 100 тыс. женщин погибают от злокачественных новообразований яичника. В странах Европы и Северной Америки по показателям заболеваемости рак яичника занимает 2-е место среди опухолей женских гениталий, уступая 1-е – злокачественным новообразованиям тела матки. В России ежегодно рак яичника выявляется более чем у 11 000 женщин (10,2 на 100 000 женского населения), занимая 7-е место в структуре общей онкологической заболеваемости и 3-е – среди гинекологических опухолей, после рака тела и шейки матки [1]. За последние 10 лет в стране произошел прирост заболевания на 8,5%, тогда как в большинстве европейских стран уровни заболеваемости раком яичника остаются стабильными и даже несколько снижаются на протяжении последних 20 лет. Однако по показателям смертности рак яичника опережает рак тела и шейки матки, занимая 5-е место среди причин смерти от всех опухолей у женщин. В большинстве индустриально развитых стран рак яичника имеет самые высокие показатели смертности среди всех гинекологических опухолей, что связано с поздней диагностикой заболевания. Общая 5-летняя выживаемость больных раком яичника не превышает 40–45%. Несмотря на внедрение современных диагностических технологий в конце XX века (эхографии, компьютерной томографии, магнитно-ядерного резонанса, определения опухолевого маркера СА-125), вопросы ранней диагностики, эффективного скрининга рака яичника остаются нерешенными. До настоящего времени у 75% больных раком яичника заболевание выявляется на поздних стадиях, с шансами 5-летней выживаемости не более 15–20%.

Несомненно, хирургия и химиотерапия являются основополагающими методами лечения рака яичника.

За последние десятилетия в мире накоплен значительный опыт лечения рака яичника, базирующийся на результатах многоцентровых рандомизированных исследований и мета-анализе достаточно репрезентативных групп больных, что заставляет в настоящее время пересмотреть установленные в практике стандарты лечения рака яичника.

В 60–70-е годы химиотерапией выбора больным раком яичника являлась монокимиотерапия алкилирующими агентами или их комбинация с антиметаболитами и антрациклиновыми антибиотиками.

С 80-х годов начинается широкое внедрение препаратов платины в химиотерапию рака яичника. Цисплатин – препарат первого поколения из этой группы и наиболее активный в отношении рака яичника, но обладающий целым рядом побочных проявлений, таких как нефротоксичность, нейро- и ототоксичность, тошнота, рвота. Основанием для замены стандартной неплатиновой химиотерапии на комбинированную платиновую химиотерапию по схеме CAP послужили результаты двух рандомизированных исследований 1976–1982 гг. (GOG 22, GOG 47). Кумулятивный эффект комбинированной химиотерапии с цисплатином

(CAР) составил 76% с медианой выживаемости 20 мес, тогда как при схеме АС – 48% и 16 мес. В последующие 6 лет исследования были направлены на уточнение преимуществ 2-, 3-, 4-компонентной платиновой химиотерапии (СР, САР, НСАР). По результатам американского рандомизированного исследования (GOG 52), а также нескольких европейских исследований, не было выявлено существенных преимуществ в общей или безрецидивной выживаемости при добавлении к комбинации циклофосфан + цисплатина (СР) доксорубицина (САР), при этом снижался терапевтический индекс за счет увеличения побочных проявлений при 3-компонентной химиотерапии (табл. 1), [3,5,10,12,19]. Такого же рода заключения были сделаны при сравнении схемы СР с НСАР (гексаметилмеламин + циклофосфан + доксорубицин + цисплатин) [7,18].

Таким образом, с середины 80-х годов в большинстве стран мира оптимальной химиотерапией рака яичника была признана комбинация циклофосфан 750 мг/м² + цисплатин 75 мг/м² (СР), где основным цитостатиком является препарат платины.

С целью снижения токсических проявлений платиновой химиотерапии несколько исследований были адресованы на замену цисплатина препаратом платины второго поколения – карбоплатином, менее токсичным, за исключением миелосупрессии. В одном из наиболее многочисленных исследований, проводившемся Юго-Западной Европейской онкологической группой (SWOG), была продемонстрирована одинаковая эффективность

комбинации СР (цисплатин 100 мг/м² + циклофосфамид 600 мг/м²) и ССб (карбоплатин 300 мг/м² + циклофосфамид 600 мг/м²) у больных с распространенным раком яичника, но с лучшим терапевтическим индексом (табл. 2). В дальнейшем расчет дозы карбоплатина стал проводиться в миллиграммах по формуле Кальверта с определением значения АUC.

Следующим этапом в оптимизации платиновой химиотерапии в 90-е годы было изучение экскалации дозы цисплатина. В исследовании GOG 97 были рандомизированы 458 пациенток диссеминированным раком яичника, получавших низкую дозу цисплатина 50 мг/м² + циклофосфамида 500 мг/м² каждые 3 нед в течение 8 циклов или высокую дозу цисплатина 100 мг/м² + циклофосфамида 1000 мг/м² каждые 3 нед в течение 4 циклов. Суммарная доза препаратов в обоих режимах была одинаковая, но при высокодозном режиме – за более короткий промежуток времени. Результаты данного исследования не подтвердили концепцию того, что интенсификация дозы цисплатина увеличивает лечебный эффект при диссеминированном раке яичника. При низкой дозе комбинации цисплатин + циклофосан общий ответ составил 53%, среднее время до прогрессии 12,2 месяца, медиана выживаемости 23,9 месяца, тогда как при высокодозном режиме – 45%, 13,3 месяца, 20,7 месяца соответственно (табл. 3), [13]. Изучение еженедельного введения цисплатина в дозе 50 мг/м² в течение 9 нед по сравнению со стандартным введением цисплатина в дозе 75 мг/м² каждые 3 нед также не выявило преимуществ по тем же параметрам [4]. Из 11 рандомизирован-

Таблица 1

Результаты 2- и 3-компонентной платиновой химиотерапии при раке яичнике III стадии (рандомизированное исследование GOG 52)

Параметры	САР ¹	СР ²
Число больных	173	176
Полный патоморфологический ответ	45(26%)	42 (24%)

¹ САР цисплатин 50 мг/м² + доксорубицин 50 мг/м² + циклофосфамид 500 мг/м², каждые 3 нед, 8 циклов.

² СР цисплатин 50 мг/м² + циклофосфамид 1000 мг/м², каждые 3 нед, 8 циклов.

Таблица 2

Результаты комбинированной химиотерапии с цисплатином и карбоплатином при распространенном раке яичника (рандомизированное исследование SWOG)

Параметры (342 больных)	СР ¹	ССб ²
Полные клинические ремиссии	27%	34%
Частичные клинические ремиссии	7%	12%
Медиана выживаемости	17 мес	20 мес

¹ СР цисплатин 100 мг/м² + циклофосфамид 600 мг/м², каждые 4 нед, 6 циклов.

² ССб карбоплатин 300 мг/м² + циклофосфамид 600 мг/м², каждые 4 нед, 6 циклов.

ных исследований только в двух был отмечен дополнительный положительный эффект от интенсификации дозы, но при этом во всех регистрировалась значительная токсичность (нейротоксичности и миелосупрессии), что на сегодня не оправдывает увеличение дозы как цисплатина, так и карбоплатина.

Другой формой эскалации дозы препарата можно рассматривать интраперитонеальное введение согласно концепции о повышении концентрации лекарства в брюшной полости и, следовательно, большее его проникновение в опухолевую ткань. К сожалению, эффект локальной интраперитонеальной химиотерапии реализуется только в поверхностном слое опухоли и не исключает как системных, так и местных побочных проявлений. Поэтому для больных с остаточными опухолевыми массами более 2 см после циторедуктивных операций интраперитонеальная химиотерапия малоэффективна. После оптимальных циторедуктивных операций у пациенток с минимальными опухолевыми очагами (менее 2 см) в одном рандомизированном исследовании был зафиксирован дополнительный положительный эффект от интраперитонеального введения цисплатина в дозе 100 мг/м² в сочетании с внутривенным введением циклофосфана в дозе 600 мг/м² каждые 3 нед в течение 6 циклов в сравнении с системным введением цисплатина и циклофосфана в тех же дозах (медиана выживаемости соответственно 49 и 41 мес) (табл. 4) [2].

Учитывая возникающую резистентность к традиционной платиновой терапии, продолжается изучение других платиновых аналогов, при скрининге которых наиболее интенсивно исследуются оксалиплатин, недаплатин, сатраплатин, BBR3464, ZD0473.

Из перечисленных дериватов платины оксалиплатин (ЭлоксатинTM)-транс-1 – диаминоциклогексан оксалаптолатин II, I-ОНР) получает уже широкое применение не только при лечении рака толстой кишки, но и рака яичника в химиотерапии второй линии (общий ответ 17–20%). Препарат обладает синергизмом с другими цитостатиками, а также, что не маловажно, характеризуется отсутствием полной перекрестной резистентности с цисплатином и карбоплатином. Основной режим введения 135 мг/м² 1 раз в 3 нед или 85 мг/м² 1 раз в 2 нед. Побочные эффекты отмечаются значительно реже, чем при использовании цисплатина, за исключением периферической сенсорной нейропатии. Сравнительный анализ оксалиплатина по 130 мг/м² + циклофосфаном по 1000 мг/м² с цисплатином 100 мг/м² + циклофосфаном по 1000 мг/м² после 6 курсов в химиотерапии первой линии рака яичника установил сходный лечебный эффект (общий ответ 51,5% и 65%, медиана без прогрессирования 11 мес и 13,2 месяца, медиана выживаемости 20,9 и 26,2 месяца). Переносимость комбинации с оксалиплатином оказалась значительно

Таблица 3

Результаты комбинированной платиновой химиотерапии с высокой и низкой дозой препаратов при распространенном раке яичника (рандомизированное исследование GOG 97)

Параметры (458 больных)	СР Низкие дозы ¹	СР Высокие дозы ²
Полные клинические ремиссии	32%	26%
Общий ответ (полные и частичные клинические ремиссии)	53%	43%
Время до прогрессии	12,2 мес	13,3 мес
Медиана выживаемости	23,9 мес	20,7 мес

¹ СР низкие дозы цисплатин 50 мг/м² + циклофосфамид 500 мг/м², каждые 3 нед, 8 циклов.

² СР высокие дозы цисплатин 100 мг/м² + циклофосфамид 1000 мг/м², каждые 3 нед, 4 циклов.

Таблица 4

Результаты сравнительного анализа внутривенного и интраперитонеального введения цисплатина больным распространенным раком яичника с минимальными остаточными опухолевыми массами (рандомизированное исследование SWOG-GOG-ECOG)

Параметры	СР в/в ¹	СР интраперитонеальное введение ²
Число больных	279	267
Медиана выживаемости	41 мес	49 мес

¹ СР в/в цисплатин 100 мг/м² + циклофосфамид 600 мг/м², каждые 3 нед, 6 циклов.

² СР интраперитонеальное введение цисплатин 100 мг/м² + в/в циклофосфамид 600 мг/м².

лучше (рвота у 8% против 31%, нейтропения III–IV степени у 18% против 37%), но в 2% отмечалась периферическая сенсорная нейропатия [15]. Недаплатин, используемый в Японии с 1995 г., также демонстрирует эффективность при опухолях, резистентных к цисплатину и карбоплатину. Дозолимитирующей токсичностью недаплатина является миелосупрессия, особенно тромбоцитопения. Негематологическая токсичность включает умеренную тошноту, нефротоксичность и периферическую нейропатию. Сатраплатин является первым оральным платиновым агентом и проходит III фазу клинических испытаний. По результатам I фазы гематологический профиль токсичности аналогичен карбоплатину, из негематологических проявлений характерны стоматиты и диарея, но не зафиксировано случаев нейро-, нефро- и ототоксичности. Препараты BBR3464, ZD0473 находятся в стадии II фазы клинических испытаний.

Другим предметом широких клинических исследований в проблеме рака яичника в 90-х годах было изучение роли таксанов. Первоначально таксаны (паклитаксел, доцетаксел) рассматривались как препараты второй линии монокимиотерапии с высокой частотой объективного эффекта (до 20–30%), с продолжительностью от 3 до 6 мес у больных с прогрессированием опухолевого процесса на фоне препаратов платины. Следующим этапом было изучение таксанов в комбинированной химиотерапии первой линии больным диссеминированным раком яичника. К настоящему времени опубликованы результаты четырех рандомизированных исследований по применению паклитаксела (GOG 111, OV-10, GOG 132, ICON 3) [11,13,16,21,22]. Дизайн и результаты этих исследований представлены в табл. 5. В Американском исследовании GOG 111 388 больных раком яичника III, IV стадий после субоптимальных циторедуктивных операций получали 6 циклов цис-

платин 75 мг/м² + циклофосфамид 750 мг/м² или паклитаксел 135 мг/м² – 24 ч + цисплатин 75 мг/м². В группе с паклитакселом был значительно выше общий ответ (73% против 60%) и частота полных клинических ремиссий (51% против 20%). Хотя частота патоморфологических полных ремиссий была одинаковой по данным операций «second-look» (26% против 20%). Значительно длиннее были медианы без прогрессирования опухоли (18 против 13 мес) и общей выживаемости (38 против 24 мес), а 5-летняя выживаемость составила 27% против 16%. Побочные проявления при двух режимах химиотерапии были примерно одинаковы, но несколько выше была частота нейтропений при использовании паклитаксела. Рассчитанный относительный риск прогрессии и смерти в группе паклитаксел + цисплатин составил 0,6 в сравнении с цисплатин + циклофосфан, принятым за 1,0. Европейско – Канадское исследование OV-10, включавшее 680 пациенток, подтвердило результаты GOG 111 по показателям общего ответа, безрецидивной и общей выживаемости (5-летняя выживаемость составила 34% против 23%). Некоторое отличие второго исследования было в его дизайне. Доза паклитаксела составляла 175 мг/м² в – 3 ч, число циклов – 9 и в исследование были включены больные IIb стадии после оптимальных циторедуктивных операций. Третье рандомизированное исследование (GOG 132) было направлено на оценку роли каждого агента в комбинированной химиотерапии паклитаксел + цисплатин. Из 614 пациенток часть получала 6 циклов монотерапии цисплатином 100 мг/м², другая – 6 циклов монотерапии паклитакселом 200 мг/м² – 24 ч, третья – 6 циклов паклитаксел 135 мг/м² – 24 ч с последующим введением цисплатина 75 мг/м². По показателям общей выживаемости не было получено существенных различий (соответственно 30, 26 и 26 мес), хотя в группе с паклитакселом отме-

Таблица 5
Результаты рандомизированных исследований по изучению роли таксанов в химиотерапии первой линии у больных раком яичника (GOG 111, OV-10, GOG 132, ICON 3)

Исследование	Число больных	Стадия	Режим химиотерапии (мг/м ²)	Общий ответ (%)	Время до прогрессии (мес)	Медиана выживаемости (мес)
GOG 111	420	III–IV	CP (750/75)	60	13,0	24,0
			TP(135–24ч/75)	73	18,0	38,0
OV-10	680	IIb–IV	CP (750/75)	67	11,5	25,8
			TP(175–200–3ч/75)	78	15,5	35,6
GOG 132	614	III–IV	P(100)	67	16,4	30,2
			T(200–24ч)	46	11,4	26,0
			TP(135–24ч/75)	67	14,1	26,6
ICON 3	2074	I–IV	CAp или Cb	–	16,2	36,0
			TCb(175–3ч/AUC 6)	–	16,7	38,7

чен более низкий общий ответ и более короткая медиана без прогрессирования опухолевого процесса. В 1999 г. были представлены результаты международного исследования ICON 3, включавшего более 2000 пациенток. Сравнивалось три режима химиотерапии: паклитаксел 175 мг/м² – 3 ч + карбоплатин AUC 6 с монокимиотерапией карбоплатином AUC 6 и 3-компонентной химиотерапией цисплатин 50 мг/м² + доксорубин 50 мг/м² + циклофосфамид 500 мг/м². Предварительные результаты данного многоцентрового исследования не показали существенных преимуществ таксанов в комбинированной химиотерапии по сравнению с двумя другими режимами. Медианы без прогрессии опухоли и общей выживаемости были примерно одинаковые в трех исследуемых группах (соответственно 16,2–16,7 мес и 36–38 мес). Данное исследование продемонстрировало еще раз высокую эффективность препаратов платины как в комбинированном введении цисплатина с циклофосфаном и доксорубицином, так и в монорежиме препаратом второго поколения платины карбоплатином. Хотя необходимо упомянуть о критических замечаниях в адрес данного исследования в отношении объективности рандомизации и наличия того факта, что более 30% больных с прогрессированием заболевания на фоне химиотерапии карбоплатином или CAP в дальнейшем получали таксаны.

Активное внедрение таксанов в комбинированную химиотерапию по результатам протоколов GOG 111 и OV-10 послужило основанием для проведения исследований по замещению цисплатина менее токсичным карбоплатином. По результатам трех рандомизированных исследований (GOG 158, AGO), в которых сопоставлялись режимы паклитаксел + цисплатин и паклитаксел + карбоплатин,

предпочтение может быть отдано при равной эффективности режиму паклитаксел + карбоплатин ввиду его меньшей токсичности (табл. 6) [6,20]. В настоящее время в США и странах Европы комбинированная химиотерапия паклитаксел 175 мг/м² + карбоплатин AUC 5–7 признана стандартом в терапии первой линии больных раком яичника, несмотря на высокую стоимость лечения и остающиеся спорные вопросы. Необходимо отметить, что все представленные результаты рандомизированных исследований по паклитакселу проводились с препаратом таксолTM фирмы Бристол-Майерс Сквибб – первым его производителем из коры тихоокеанского тиса. В настоящее время зарегистрировано несколько дженериков данного препарата, например митотаксTM.

Доцетаксел (таксотерTM) является вторым препаратом из группы таксанов, представляющий собой полусинтетический агент на основе баккатина, получаемого из биомассы игл европейского тиса. Эффективность доцетаксела во второй линии химиотерапии платинорезистентных форм рака яичника (в 32%) послужила основанием для проведения многоцентрового рандомизированного исследования (SCOTROC) по изучению доцетаксела 75 мг/м² в сопоставлении с паклитакселом 175 мг/м² в комбинациях с карбоплатином AUC 5 в химиотерапии первой линии у 1077 больных раком яичника. Предварительные данные продемонстрировали сходные результаты по лечебному эффекту (общий ответ 62% и 66%). Различия отмечены по побочным проявлениям. Комбинация доцетаксел+карбоплатин обладала большей миелотоксичностью (нейротоксичность IV степени – 80% против 55%), но значительно меньшей нейротоксичностью (10% против 28%) [24]. Полученные первые предварительные результаты

Таблица 6
Результаты комбинированной химиотерапии паклитаксел/цисплатин и паклитаксел/карбоплатин при распространенном раке яичника (рандомизированные исследования AGO, GOG 158)

Параметры	AGO		GOG 158	
	TP ¹	ТСб ²	TP ³	ТСб ⁴
Число больных	798		798	
Полные клинические ремиссии	36%	30%	–	–
Общий ответ (полные и частичные клинические ремиссии)	80%	70%	–	–
Полные патоморфологические ремиссии	–	–	45%	52%
Время до прогрессии (мес)	18,3 мес	17,3 мес	21,7 мес	22 мес

¹ TP паклитаксел 185 мг/м² 3 ч + цисплатин 75 мг/м², каждые 3 нед, 6 циклов.

² ТСб паклитаксел 185 мг/м² 3 ч + карбоплатин AUC 6, каждые 3 нед, 6 циклов.

³ TP паклитаксел 135 мг/м² 24 ч + цисплатин 75 мг/м², каждые 3 нед, 6 циклов.

⁴ ТСб паклитаксел 175 мг/м² 3 ч + карбоплатин AUC 7,5, каждые 3 нед, 6 циклов.

SCOTROC показали, что доцетаксел в дальнейшем может стать альтернативой паклитакселу в химиотерапии первой линии рака яичника.

Большой интерес вызывают препараты, которые в настоящее время пока отнесены ко второй линии химиотерапии рака яичника: топотекан (Гикамтин™), гемцитабин (Гемзар™), этопозид (Вепезид™), винорельбин, иринотекан (Кампто™), эпирубицин (Фарморубицин™), гексаметилмеламин (Гексален™), а также ранее упомянутые доцетаксел (Таксотер™), оксалиплатин (Элоксатин™). В настоящее время запланированы и осуществляются рандомизированные исследования по включению данных препаратов в комбинированную терапию диссеминированного рака яичника. Уже опубликованы обнадеживающие результаты II фазы некоторых клинических испытаний, но которые, как правило, бывают лучше более реалистичных результатов дальнейших многоцентровых испытаний, проводимых в рамках III фазы. Эффективность препаратов химиотерапии второй линии, по сводным данным клинических испытаний II и III фазы, представлена в табл. 7 [9].

Помимо расширения арсенала достаточно эффективных цитостатических препаратов в лечении рака яичника, за последние годы изменилась стратегия в назначении химиотерапии при различной степени распространения опухолевого процесса.

Лечение ранних стадий рака яичника

Под ранними стадиями рака яичника (FIGO I–IIA) подразумевается распространение опухоли в пределах яичников, фаллопиевых труб, полости матки, а также возможно наличие асцита, но исключаются опухолевые сращения с другими структурами малого таза. Очень важным в уточнении стадии заболевания является адекватное хирургическое стадирование, которое включает не

только биопсию подозрительных на опухолевое поражение участков брюшины, но и биопсию парааортальных лимфатических узлов, что, к сожалению, не имеет широкого распространения в практике. Только у 20% больных раком яичника заболевание диагностируется на ранних стадиях. При анализе прогностических факторов пациентки, имеющие ранние стадии заболевания, могут быть разделены на две группы: а) с низким риском рецидива заболевания и б) с высоким риском. В группу низкого риска включены: IA и IB стадии, высокая и умеренная дифференцировка опухоли (G1 и G2), несветлоклеточный гистотип опухоли. К группе высокого риска отнесены: IIA стадия, IC и опухоли низкой дифференцировки (G3), светлоклеточного гистотипа IA и IB стадии (табл. 8). Несколько последних, большей частью не рандомизированных исследований по изучению ранних стадий рака яичника с низким риском свидетельствуют о том, что при точном хирургическом стадировании в дальнейшем после операции больные не нуждаются в дополнительном лечении. У молодых пациенток не исключается возможность выполнения консервативных операций для сохранения фертильности. 5-летняя выживаемость в этой группе пациенток превышает 90% [25].

В отношении больных раком яичника ранних стадий с неблагоприятными прогностическими факторами, когда риск рецидива 30–40% и риск смерти в течение первых 5 лет составляет 25–30%, вопрос решается в пользу назначения адьювантной химиотерапии. По рекомендациям Европейского медицинского онкологического общества (ESMO, 2001), адьювантной химиотерапией выбора являются 6 циклов монокимиотерапии карбоплатином AUC 5–6 или в комбинации с паклитакселом [8]. В настоящее время проводится рандомизированное исследование по определению оптимального чис-

Таблица 7

Эффективность препаратов химиотерапии второй линии по сводным данным клинических испытаний II и III фаз [9]

Препараты	Число исследований	Число больных	Общий ответ (%)
Паклитаксел	12	1580	22
Топотекан	10	882	17
Доксил	4	428	18
Альтретамин	6	235	18
Этопозид	7	234	22
Гемцитабин	6	181	18
Доцетаксел	4	166	31
Эпирубицин	6	132	14
Оксалиплатин	3	118	23
Винорельбин	2	71	23

Таблица 8

Прогностические факторы для ранних стадий рака яичников (I-IIA)

Низкий риск развития рецидива	Высокий риск развития рецидива
G I и II, несветлоклеточный гистотип, стадия IA и IB	Стадия IIA Стадия IC (асцит, экстракапсулярный рост, разрыв капсулы до или во время операции, сращения с соседними тканями и органами) GIII, светлоклеточный гистотип, стадия IA и IB

Таблица 9

Лечение рецидивов рака яичника в зависимости от интервала развития после химиотерапии первой линии

Рецидив	Временной интервал (мес)	Лечение
Чувствительный к химиотерапии	Более 12 мес	Возобновление химиотерапии первой линии (платина+ паклитаксел) Монохимиотерапия карбоплатином или паклитакселом Химиотерапия второй линии Повторные циторедуктивные операции при локальном рецидиве
Промежуточный	6–12 мес	Возобновление химиотерапии первой линии (платина+ паклитаксел) Монохимиотерапия карбоплатином или паклитакселом Химиотерапия второй линии
Рефрактерный	Менее 6 мес	Химиотерапия второй линии Участие в клинических испытаниях Тамоксифен

ла циклов (3 или 6), а также завершаются два европейских исследования, целью которых является вопрос об эффективности адъювантной химиотерапии у больных с высоким риском рецидива при ранних стадиях рака яичника, т.е. больные рандомизированы на получающих и не получающих химиотерапию после хирургического лечения.

Лечение распространенных форм рака яичника

Стремление к выполнению оптимальных циторедуктивных операций (остаточная опухоль < 1 см) – залог успеха дальнейшей химиотерапии. Однако в связи с тем, что не всегда возможно выполнение такого рода операций, по результатам европейского рандомизированного исследования [23] обсуждается вопрос об осуществлении промежуточных операций после первичных субоптимальных циторедуктивных операций и 3 курсов химиотерапии. В группе пациенток, подвергавшихся промежуточным операциям, медиана выживаемости была на 6 мес больше, а общая выживаемость на 10 % выше (56%). Оптимальной химиотерапией является комбинированная платиновая химиотерапия (цисплатин или карбоплатин) в сочетании с паклитакселом. Рандомизированные исследования не показали преимуществ в увеличении числа циклов более 6. Однако у пациенток

с частичной ремиссией или с сохраняющимися высокими уровнями СА-125 химиотерапия может быть продлена до 9 циклов (ESMO, 2001) [8]. По завершении лечения больные подлежат клиническому, ультразвуковому обследованию и определению СА-125 каждые 3 мес в течение первых 2 лет, каждые 4 мес на третьем году, далее каждые 6 мес или до прогрессирования заболевания. Повышение СА-125 является доклиническим признаком рецидива, что может потребовать дополнительного обследования – компьютерной томографии.

Лечение рецидивов рака яичника

Несмотря на то, что более 50% больных с распространенным раком яичника достигают полной клинической ремиссии после современного комбинированного лечения, у большинства из них в течение первых трех лет развивается рецидив. По времени развития рецидивов можно предположить будет ли опухоль чувствительна к проводимой терапии. Рецидивы, развившиеся с интервалом более 6–12 мес после окончания химиотерапии первой линии, рассматриваются как чувствительные к платиновой химиотерапии. В этих случаях рекомендуется возобновление предыдущей комбинированной платиновой химиотерапии или монотерапии паклитакселом или карбоплатином, а далее назначение препаратов второй линии (паклитаксел, до-

Таблица 10
Химиотерапия первой линии рака яичника

Схема	Разовая доза, в/в	Дни введения
Сб Карбоплатин	AUC 5–7	1 раз в 3 нед. №6–8
СР Цисплатин Циклофосфан	75 мг/м ² 750 мг/м ²	1 раз в 3 нед. №6–8
ССб Карбоплатин Циклофосфан	AUC 5 750 мг/м ²	1 раз в 3 нед. №6–8
САР Цисплатин Доксорубицин Циклофосфан	50 мг/м ² 50 мг/м ² 750 мг/м ²	1 раз в 3 нед. №6–8
ТР Цисплатин Паклитаксел	75 мг/м ² 175 мг/м ²	1 раз в 3 нед. №6–8
Тсб Карбоплатин Паклитаксел	AUC 5 175 мг/м ²	1 раз в 3 нед. №6–8

Таблица 11
Препараты химиотерапии второй линии рака яичника

Препарат	Разовая доза, в/в	Режим введения
Паклитаксел (таксол™)	50 мг/м ²	1 раз в неделю
Доцетаксел (таксотер™)	75 мг/м ²	1 раз в 3 нед
Топотекан (гикамтин™)	1,5 мг/м ² 2,3 мг/м ² табл.	1–5-й дни, интервал 3 нед 1–5-й дни, интервал 3 нед
Гемцитабин (гемзар™) или Гемцитабин + цисплатин	800–1250 мг/м ² 600–1000 мг/м ² 30 мг/м ²	В течение 3 нед, интервал 4 нед 1, 8, 15-й дни, интервал 4 нед
Оксалиплатин (элоксатин™) или Оксалиплатин + цисплатин	130 мг/м ² 130 мг/м ² 100 мг/м ²	1 раз в 3 нед 1 раз в 3 нед
Гексаметилмеламин (гексален™ алтретамин) или Гексаметилмеламин + карбоплатин + паклитаксел	260 мг/м ² капс. 150 мг/м ² капс. AUC 5 150 мг/м ²	1–14-й дни, интервал 4 нед 2–15-й дни 1 1
Этопозид (вепезид™) или Этопозид + карбоплатин	50 мг/м ² табл. 50 мг/м ² табл. AUC 5	1–21-й дни 1–21-й дни 1
Иринотекан (кампто™) или Иринотекан + митомин С или Иринотекан + доцетаксел	100–150–200 мг/м ² 120 мг/м ² 75 мг/м ² 200 мг/м ² 60 мг/м ²	1 раз в 3 нед 1, 15-й дни 1, 15-й дни 1 раз в 3 нед
Тамоксифен	40–60 мг табл.	Ежедневно

цетаксел, оксалиплатин, гемцитабин, этопозид, винорельбин, топотекан, иринотекан, эпирубицин, гексаметилмеламин). Не исключается возможность повторных циторедуктивных операций при поздних (после 12 мес) локальных рецидивах. При ранних рецидивах (до 6 мес) или прогрессировании процесса на фоне первичного лечения терапией выбора являются цитостатики второй линии, эффект которых оценивается после двух циклов (табл. 9). Больные, рефрактерные к химиотерапии второй линии, могут быть включены в клинические испытания (например, иммунотерапии).

Таким образом, несмотря на сохраняющуюся неблагоприятную ситуацию в диагностике рака яичника, за последние годы достигнуты значительные успехи в лечении рака яичника, благодаря активной хирургической тактике и развитию более эффективной химиотерапии (современные схемы химиотерапии первой и второй линии рака яичника представлены в табл. 10, 11). Об этом свидетельствует повышение популяционных показателей 5-летней выживаемости больных раком яичника с 30–35% до 40–45% во многих странах мира за последние 20 лет.

Литература

1. *Злокачественные новообразования в России в 2000 году (заболеваемость и смертность)*/ Под ред. акад. В.И. Чиссова, проф. В.В. Старинского. – М. 2002: 264с.
2. *Alberts D., Liu P., Hanningan E. et al.* Phase III study of intraperitoneal cisplatin/intravenous cyclophosphamide vs IV cisplatin/IV cyclophosphamide in patients with optimal disease stage III ovarian cancer: a SWOG-G OG-ECOG intergroup study (abstract). *Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol.* 1995; 14: 273.
3. *Bertelsen K., Jacobsen A., Andersen J.E. et al.* A randomized study comparing combinations of cyclophosphamide and cisplatin without or with doxorubicin in advanced ovarian carcinoma. *Gynecol. Oncol.* 1987; 28: 161–169.
4. *Colombo N., Pittelli M., Parma G. et al.* Cisplatin dose intensity in advanced ovarian cancer: a randomize. *Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol.* 1993; 12: 225.
5. *Conte P., Bruzzoni M., Chiara S. et al.* A randomized trial comparing cisplatin plus cyclophosphamide versus cisplatin, doxorubicin and cyclophosphamide in advanced ovarian cancer. *J. Clin. Oncol.* 1986; 4: 965–971.
6. *du Bois A., Richter B., Warm M. et al.* Cisplatin / paclitaxel vs carboplatin / paclitaxel as first-line treatment in advanced ovarian cancer. *Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol.* 1998; 17: 361a.
7. *Edmonson J.H., McCormack G.M., Flemming T.R. et al.* Comparison of cyclophosphamide and cis-platin with or without doxorubicin in advanced ovarian carcinoma. *Gynec. Oncol.* 1987; 28: 161–169.
8. *ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of ovarian cancer.* *Ann. Oncol.* 2001; 12: 1205–1207.
9. *Gore M.* Treatment of Relapsed Epithelial Ovarian cancer. *ASCO.* 2001: 468–476.
10. *Gruppo Interegionale Cooperativo Oncologico Ginecologia.* Randomized comparison of cisplatin with cyclophosphamide/ cisplatin and with cyclophosphamide/ doxorubicin/ cisplatin in advanced ovarian cancer. *Lancet.* 1987; 2: 353–359.
11. *Harper P.* A Randomised Comparison of Paclitaxel (T) and Carboplatin (J) Versus a Control Arm of Single Agent Carboplatin (J) or CAP (cyclophosphamide, Doxorubicin and Cisplatin): 2075 Patients Randomised into the 3rd International Collaborative Ovarian Neoplasm Study (ICON3). *Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol.* 1997; 18: 356a.
12. *Hernandi Z., Juhasz B., Poka R., Lampe L.* Randomized trial comparing combinations of cyclophosphamide and cisplatin without or with doxorubicin or 4-epi- doxorubicin in treatment of advanced ovarian cancer. *Int. J. Gynec. Obstet.* 1988; 27: 199–204.
13. *McGuire W.P., Hoskins W.J., Brady M.F. et al.* Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N. Engl. J. Med.* 1996; 9: 334.
14. *McGuire W.P., Hoskins W.J., Brady M.F. et al.* A phase III trial of dose intense versus standart dose cisplatin and Cytoxan in advanced ovarian cancer. *Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol.* 1992; 11: 226.
15. *Misset J.L., Chollet Ph., Vennin Ph. et al.* Multicentr phase II-III trial of oxaliplatin+cyclophosphamide versus cisplatin+ cyclophosphamide in advanced chemotherapy – naive ovarian cancer: final results. *Proc. ASCO.* 2000: Abstr. 1502.
16. *Muggia F., Brady M., Sutton G. et al.* Phase III study of cisplatin or paclitaxel versus their combination in suboptimal stage III and IV epithelial ovarian cancer: Gynecologic Oncology Group study 132. *Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol.* 1997; 16: 356a.
17. *Neijt J.P., ten Bokkel Huinink W.W., van der Burg M.E. et al.* Randomized trial comparing two combination chemotherapy regimens (CHAP-5 vs CP) in advanced ovarian cancer. *J. Clin. Oncol.* 1987; 5: 1157–1168.
18. *Neijt J.P., ten Bokkel Huinink W.W., van der Burg M.E. et al.* Current status of systemic chemotherapy in the treatment of advanced ovarian cancer with emphasis on CHAP-5. *Radiother. Oncol.* 1984; 2: 19–29.
19. *Omura G.A., Bundy B.A., Berek J.S. et al.* Randomized trial of cyclophosphamide plus cisplatin with or without doxorubicin in ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J. Clin. Oncol.* 1989; 7: 457–465.

20. Ozols R., Bundy B., Fowler J. et al. Randomized phase III study of cisplatin / paclitaxel vs carboplatin/ paclitaxel in optimal stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group (GOG 158). Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol. 1999; 18: 356a.

21. Piccart M., Bertelsen K., Stuart G. et al. Is cisplatin-paclitaxel the standart in first-line treatment of advanced ovarian cancer? The EORTC-GCCG, NOCOVA, NCI-C and Scottish itergroup trial. Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol. 1997; 16: 352a.

22. Stuart G., Bertelsen K., Mangioni C. et al. Updated analysis shows a highly significant improved overall survival for cisplatin-paclitaxel as first line treatment of advanced ovarian cancer: mature ressults of the EORTC-GCCG, NOCOVS, NCI-C CTG and Scottish itergroup trial. Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol. 1998; 17: 361a.

23. van der Burg M.E., van Lent M., Buyse M. et al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. GCCG of EORTC. N. Engl. J. Med. 1995; 332: 629.

24. Vassev P. On behalf of the Scottish Gynaecologic Cancer Trials Group, CRC Clinical Trials Unit, Glasgow, UK. Preliminary Results of the SCOTROC Trial: a Phase III Comparison of Paclitaxel, Carboplatin and Docetaxel - Carboplatin as First-Line Chemotherapy for StageIc-IV Epithelial Ovarian Cancer. Proc. ASCO. 2001: Abstr. 804.

25. Young R.C., Pecorelly S. Management of early ovarian cancer. Semin. Oncol. 1998; 25: 335.

Поступила в редакцию 6.11.2002 г.