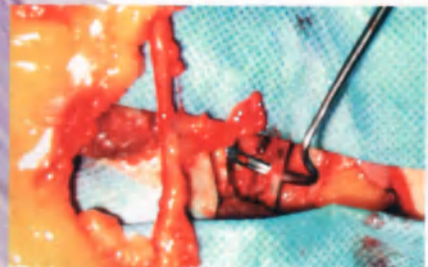
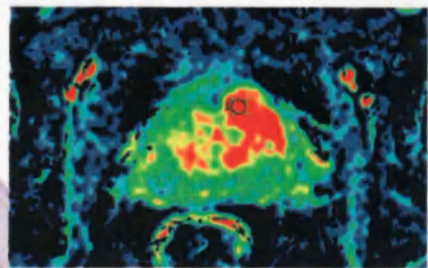
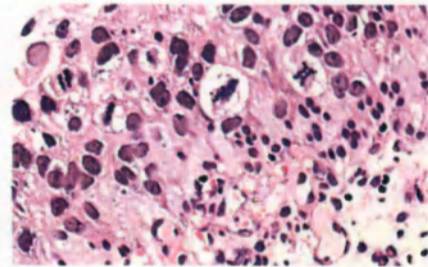


ОО «Белорусское общество онкологов»

2 **ТОМ 8**
(30) **2014 г.**
ISSN 1993-9140

Онкологический ЖУРНАЛ

ОБЩЕСТВЕННОГО ОБЪЕДИНЕНИЯ
«БЕЛОРУССКОЕ ОБЩЕСТВО ОНКОЛОГОВ»



**Oncological
JOURNAL**

Official Journal of the Belarusian Society of Oncologists

ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Рецензируемое ежеквартальное
научно-практическое издание

Основан в 2007 году

Том 8, N 2 (30), 2014

Учредитель:
ОО «Белорусское общество онкологов»

Главный редактор Олег Григорьевич Суконко

Заместители главного редактора:
Э.А. Жаврид, А.А. Машевский

Ответственный секретарь: П.И. Моисеев

Редакционная коллегия:

О.В. Алейникова
Нат.Н. Антоненкова
Н.А. Артемова
Ю.Е. Демидчик
А.Ч. Дубровский
В.С. Дударев
В.В. Жарков
А.И. Житомирский
Ю.П. Истомин
И.А. Косенко
В.Т. Кохнюк
С.А. Красный
Н.И. Крутилина
А.С. Мавричев
С.Б. Мельнов
И.И. Минайло
А.Е. Океанов
В.И. Прохорова
Р.М. Смолякова

Редакционный совет:

В.Н.Беляковский (Гомель)
В.Н. Богатырев (Россия, Москва)
К.П. Валуцкас (Литва, Вильнюс)
В.И. Жарко (Минск)
Н.Г. Луд (Витебск)
А.И. Лысов (Могилев)
Н.И. Пилипенко (Украина, Харьков)
Т.И. Пригожая (Гомель)
К.Н. Угляница (Гродно)
К. Унгер (Германия, Фрайбург)
А. Хейденрайх (Германия, Кельн)
Е.Ц. Чойнзонов (Россия, Томск)
Н.Л. Шаруан (Минск)
К.Г. Шелепень (Брест)

ONCOLOGICAL JOURNAL

A quarterly journal of science and practice

Founded in 2007

Volume 8, N 2 (30), 2014

Founder:
PA «Belarusian Society of Oncologists»

Editor-in-Chief O.G. Sukonko

Deputy Editor-in-Chief:
E.A. Zhavrid, A.A. Mashevsky

Executive Editor: P.I. Moiseyev

Editorial College:

O.V. Aleinikova
Nat.N. Antonenkova
N.A. Artemova
Yu.E. Demidchik
A.Ch. Dubrovskij
V.S. Dudarev
Yu.P. Istomin
V.T. Kokhnyuk
I.A. Kosenko
S.A. Krasny
N.I. Krutilina
A.S. Mavrichev
S.B. Melnov
I.I. Minailo
A.E. Okeanov
V.I. Prokhorova
R.M. Smolyakova
V.V. Zharkov
A.I. Zhitomirsky

Editorial Board:

V.N. Beiyakovsky (Belarus, Gomel)
V.N. Bogatyrev (Russia, Moscow)
E.Ts. Choinzonov (Russia, Tomsk)
A. Heidenreich (Germany, Koln)
V.I. Zharko (Belarus, Minsk)
N.G. Lud (Belarus, Vitebsk)
A.I. Lysov (Belarus, Mogilev)
N.I. Pilipenko (Ukraine, Kharkov)
T.I. Prigozhaya (Belarus, Gomel)
N.L. Sharuan (Minsk)
K.G. Shelepen (Belarus, Brest)
K.N. Uglyanitsa (Belarus, Grodno)
C. Unger (Germany, Freiburg)
K.P. Valuckas (Lithuania, Vilnius)

Содержание

- Оригинальные статьи
- 5 Экспрессия трансдучин-подобного протеина и выживаемость пациенток с серозной аденокарциномой яичников
Ю.Е. Демидчик, С.Е. Шелкович, А.Е. Анищенко, Е.В. Швец, С.Н. Рябцева
- 14 Психологическое состояние больных раком
М.Г. Оганесян
- 20 Диагностические возможности системы PI-RADS у пациентов, перенесших первичную мультифокальную биопсию простаты с негативными ее результатами
А.В. Карман, Е.А. Леусик
- 28 Результаты интраоперационной интраперитонеальной термохимиотерапии у радикально оперированных пациентов, страдающих раком желудка
М.Ю. Ревтович, А.И. Шмак
- 35 Экспериментально-клиническое обоснование комплекса противоопухолевых мероприятий при эзофагокарциноме
И.А. Ильин, В.Т. Малькевич
- 44 Отдаленные результаты лечения пациенток с серозной аденокарциномой яичников III и IV стадии
С.Е. Шелкович, А.Е. Анищенко, Ю.Е. Демидчик, Е.В. Швец, И.С. Прудывус
- 61 Возможности использования опухолевых маркеров, факторов роста и регуляторов неоангиогенеза у первичных пациенток, страдающих раком молочной железы
Е.В. Галеенко, Л.А. Державец
- 69 Первый опыт комплексного лечения пациентов с глиобластомами с применением вакцинотерапии дендритными клетками
Я.И. Исаякина, О.В. Алейникова, Э.А. Жаврид, И.А. Семак, В.В. Ошарин
- 77 Прогностическое значение клинических и морфологических характеристик переходного клеточного рака мочевого пузыря при оценке риска прогрессирования: анализ 158 наблюдений
Т.И. Набебина, А.И. Ролевич, С.Л. Поляков, М.А. Возмитель, А.Ч. Дубровский, С.А. Красный
- В помощь практическому врачу
- 87 Применение навигационной системы «DECLIPSEPECT» для интраоперационной визуализации сигнальных лимфатических узлов при злокачественных опухолях различных локализаций
А.О. Гладышев, В.А. Кондратович, С.Ф. Гурецкая, Ю.В. Михальцова
- Краткое сообщение
- 94 Республиканская научно-практическая конференция с международным участием «Современные подходы к диагностике и лечению опухолей кожи и мягких тканей»
- Информация
- 98 Заседание Общественного объединения «Белорусское общество онкологов» от 07.04.2014

Отдаленные результаты лечения пациенток с серозной аденокарциномой яичников III и IV стадии

С.Е. Шелкович, А.Е. Анищенко, Ю.Е. Демидчик, Е.В. Швец, И.С. Прудывус

ГУО Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск

Long term results of the treatment in patients with ovarian serous adenocarcinoma stage III and stage IV

S.E. Shelkovich, A.E. Anischenko, Yu.E. Demidchik, E.V. Shvets, I.S. Prudyvus

Ключевые слова: рак яичников, химиотерапия

Предпринято ретроспективное изучение отдаленных результатов лечения 263 пациенток с морфологически верифицированным серозным раком яичников III и IV стадии. Установлено, что наблюдаемая пятилетняя выживаемость при III и IV стадии составляет 0,360 и 0,224 соответственно, а медиана времени жизни 41 и 28 месяцев. Показатель пятилетней безрецидивной выживаемости оказался равным 0,196 при III и 0,173 при IV стадии. Медиана времени жизни без рецидива составляет 9 и 6 месяцев соответственно. На продолжительность безрецидивного периода достоверно влияет выполнение полной циторедуктивной операции, уменьшающей риск смерти в 3,6 раза и риск рецидива в 3,1 раза при III стадии, 3,1 и в 3,0 раза у пациенток с IV стадией. Завершенная химиотерапия первой линии, снижает риск летального исхода в 4,1 раза, а риск рецидива в 2,2 раза при III стадии, в 2,8 и 0,5 раза при IV стадии заболевания.

Key words: ovarian cancer, chemotherapy

The retrospective study of survival with pathologically proved serous ovarian carcinoma was undertaken in 263 patients with stage III and stage IV. For the data obtained the observed five year survival is equal 0.360 and 0.224 for stage III and IV respectively. Median survival is equal 41 and 28 months. Five year disease free survival is equal 0.196 for stage III and 0.173 for stage IV. Median disease free survival is equal 9 and 6 months respectively. Duration of the disease free interval significantly depends on complete cytoreduction which decreases the risk of mortality by 3.6 times and the risk of progression by 3.1 times for stage III patients and by 3.1 and by 3.0 times for stage IV. The completeness of the first line chemotherapy decreases the risk of death by 4.1 times and the risk of progression by 2.2 times for stage III and by 2.8 and by 0.5 times in patients with stage IV.

В течение последних лет заболеваемость раком яичников (РЯ) в Республике Беларусь существенно увеличилась. В 2012 г. грубый интенсивный показатель достиг 19,9 на 100 000 женского населения, ежегодно выявляется более 1000 новых случаев этой опухоли. Заболевание характеризуется высокой одногодичной летальностью (19,7%) и представляет собой основную причину смертности в группе злокачественных новообразований женской репродуктивной системы [1].

Современное лечение карцином яичников заключается в выполнении циторедуктивного оперативного вмешательства с максимальным удалением очагов опухолевого роста в сочетании с курсами полихимиотерапии. Однако до сих пор при распространенных формах РЯ пятилетняя выживаемость составляет около 30% [4–6] без тенденции к заметному улучшению в течение последних 20 лет [2, 3].

Низкие показатели продолжительности жизни нередко отмечаются несмотря на использование современных методов химиотерапии и оперативных вмешательств, комбинированных с резекцией смежных органов. Циторедукция считается полной, когда к моменту окончания операции удалены все видимые опухолевые отсеки, оптимальной — при размере остаточной опухоли до 1 см и неоптимальной, если ее размер превышает 1 см в наибольшем измерении.

Цель настоящей работы заключается в оценке выживаемости (наблюдаемой и безрецидивной), а также в выявлении факторов, определяющих исходы лечения у пациенток с серозной аденокарциномой яичников III и IV стадии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В анализ включены 263 женщины, жительницы г. Минска с впервые выявленным морфологически верифици-

рованным серозным раком яичников III–IV стадий, получавшим лечение в течение 2006 – 2010 гг. Из исследования исключены все случаи заболевания первично-множественными опухолями (44 пациентки) как синхронными, так и метасинхронными, результаты лечения которых могут иметь выраженную изменчивость, и должны изучаться отдельно. Также исключены наблюдения, в которых проводилась симптоматическая терапия ввиду малой численности этой выборки (4 человека).

Хирургическое вмешательство включало экстирпацию матки с придатками, оментэктомию с иссечением всех видимых имплантационных опухолевых очагов в малом тазу и брюшной полости.

Химиотерапия чаще всего проводилась с использованием стандартных схем (цисплатин 75 мг/м² или карбоплатин AUC5–7 + паклитаксел 175 мг/ м² или циклофосфамид 500 мг/м² + паклитаксел 175 мг/ м²). Обычно проводилось 6–8 курсов лекарственной терапии с интервалом в 3 недели.

Зачастую химиотерапевтическое лечение переносилось пациентками тяжело из-за побочных эффектов, что приводило к незапланированным перерывам и даже к отказу от завершения запланированных курсов.

При ослабленном состоянии пациенток к моменту первичной диагностики и при исходно неоперабельном распространенном опухолевом процессе, лечение начинали с двух–трех курсов неoadьювантной химиотерапии с целью создания благоприятных условий при выполнении операции.

В зависимости от последовательности хирургического и химиотерапевтического лечения пациентки разделены на 2 группы. Основной контингент составили 163 (62,0%) женщины, которым первоначально проведено хирургическое лечение с последующими курсами химиотерапии. Во вторую группу вошли 88 (33,5%) пациенток, которые на первом этапе терапии получили 2–3 курса лекарственного лечения, затем им была выполнена циторедуктивная операция и дополнительно проведено 6–8 курсов адьювантной полихимиотерапии (ПХТ).

У 12 (4,6%) женщин проведено только хирургическое вмешательство из-за их отказа от адьювантной терапии (10 человек) или смерти в раннем послеоперационном периоде (2 человека). Данная группа не включалась в дальнейший анализ.

Длительность наблюдения от начала специального лечения (дата операции или первого курса неoadьювантного лекарственного лечения) составила 60 месяцев. Выживаемость свободная от рецидива (VCR) определена как время от окончания последнего адьювантного курса ПХТ до момента появления клинически и инструментально подтвержденного рецидива.

Для расчета выживаемости использован метод Каплана–Майера [функции Surv, survfit], оценена медиана времени

жизни, функция риска. Сравнение выживаемости в различных группах проведено на основании лог–рангового теста ($\rho = 0$) [функция survdiff]. Для оценки влияния потенциальных факторов риска на выживаемость использован регрессионный и стратифицированный регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса [функция coxph]. Одновременные события учтены согласно Брэслюу. Статистический анализ данных выполнен с использованием программы R–system V. 2.10.0 (GPL лицензия). Использованы дополнительные модули survival, beeswarm, Rcmdr.

Выборочные величины, приводимые в табличном материале, имеют следующие обозначения: ОР — относительный риск, ДИ — доверительный интервал, Р — достигнутый уровень значимости, β — коэффициент регрессии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основная часть пациенток была в возрасте 55 лет и старше. Все они находились в периоде постменопаузы. Медиана возраста при III стадии составила 58,5 лет, при IV стадии — 58,0 лет.

Клиническая характеристика пациенток представлена в таблице 1.

Степень распространенности опухолевого процесса оценена по клинко–хирургической классификации FIGO и TNM UICC (2009 г.). Размер первичного опухолевого очага в пределах Т3С определен у 236 (89,0%) женщин, в том числе у 168 (87,5%) пациенток с III стадией у 68 (95,8%) при IV стадии заболевания. Поражение регионарных лимфатических узлов выявлено в 23 (8,8%) случаях: в 16 (6,8%) и 7 (9,9%) наблюдениях при III и IV стадии соответственно.

Практически у половины пациенток с IV стадией болезни верифицирован метастатический плеврит — 36 (50,7%) и еще в 8 (11,3%) случаях диагностированы метастазы в легких. У остальных 30 человек отмечены метастазы в печени ($n=9$; 12,7%), пупке 12 (16,9%), селезенке — 1 (1,4%) и у 5 (7,0%) пациенток в надключичных лимфатических узлах. Низкодифференцированные опухоли G3–4 имели место в 150 (57,0%) наблюдениях, в том числе при III стадии у 107 (55,7%) и при IV стадии — у 43 (60,5%) пациенток.

Пик заболеваемости раком яичников приходится на постменопаузальный возраст, когда чаще по сравнению с молодыми женщинами встречаются болезни системы кровообращения, органов дыхания, желудочно–кишечного тракта, печени и желчных путей, эндокринные нарушения и коагулопатии. В целом сопутствующие соматические заболевания выявлены у 246 (93,5%) пациенток выборки. У 125 (50,8%) из них отмечена патология сердечно–сосудистой системы (ИБС, атеросклероз аорты и коронарных артерий, артериальная гипертензия), в 40 (16,3%) случаях диагностированы бронхолегочные заболевания (хронический бронхит, пневмосклероз), но чаще всего имела

место хроническая патология органов ЖКТ (холецистит, гастрит и др.).

Хирургическое лечение в объеме полной циторедуктивной операции удалось выполнить только у 56 (21,3%) пациенток исследуемой группы. При использовании хирургического лечения на первом этапе — у 36 (22,1%) женщин, и при проведении неoadьювантной химиотерапии — в 19 (21,6%) наблюдениях. Практически у каждой второй пациентки ($n=117$, 44,5%) циторедуктивная операция носила неоптимальный характер (таблица 2).

Современная химиотерапия РЯ подразумевает назначение комбинаций цитостатиков: производных платины, цик-

лофосфамида, таксанов, антрациклинов, гемцитабина, этопозида, топотекана, алтретамину и др.

Лекарственное противоопухолевое лечение в адьювантном режиме проведено 251 пациентке. Схемы полихимиотерапии включали производные платины и таксанов ($n=166$; 66,1%) и платины с циклофосфамидом ($n=85$, 33,9%; таблица 3). Завершили лечение только 173 (69,0%) из них. Каждая третья ($n=78$, 31,0%) исследуемая не смогла полностью пройти химиотерапевтическое лечение из-за возникших осложнений или из-за прогрессирования опухолевого процесса на фоне проводимой химиотерапии. При прогрессировании РЯ лечение назначались лекарственные средства 2–3-й линии (таблица 3).

Таблица 1 — Характеристика клинических наблюдений

| Показатель | Количество пациенток, (%) | | | |
|-----------------------------------|---------------------------|--------------|-------------|------------|
| Возрастная группа, лет | 18 – 45 | 33 (12,5%) | | |
| | 45 – 55 | 65 (24,7%) | | |
| | 55 – 75 | 148 (56,3%) | | |
| | 75 – 89 | 17 (6,5%) | | |
| Стадия, TNM | III | 192 (100,0%) | | |
| | T2BN1M0 | 1 (0,5%) | | |
| | T2CN1M0 | 1 (0,5%) | | |
| | T3AN0M0 | 6 (3,1%) | | |
| | T3BN0M0 | 16 (8,3%) | | |
| | T3CN0M0 | 153 (79,7%) | | |
| | T3CN1M0 | 15 (7,8%) | | |
| | IV | 71 (100,0%) | | |
| Дифференцировка опухоли | T2CN0M1 | 1 (1,4%) | | |
| | T3AN0M1 | 1 (1,4%) | | |
| | T3BN1M1 | 1 (1,4%) | | |
| | T3CN0M1 | 60 (84,5%) | | |
| | T3CN1M1 | 8 (11,3%) | | |
| | III стадия | G1 | 29 (11,0%) | |
| | | IV стадия | | 19 (9,9%) |
| | | | | 10 (14,1%) |
| III стадия | | G2 | 76 (28,9%) | |
| | | | 62 (32,3%) | |
| IV стадия | | G3 | 14 (19,7%) | |
| | | | 140 (53,2%) | |
| III стадия | | G4 | 99 (51,5%) | |
| | | 41 (57,7%) | | |
| IV стадия | | 10 (3,8%) | | |
| | | 8 (4,2%) | | |
| Не определена | | 2 (2,8%) | | |
| | | 8 (3,0%) | | |
| III стадия | | 4 (2,1%) | | |
| | IV стадия | 4 (5,6%) | | |
| Сопутствующая патология (n = 246) | | | | |
| Сердечно – сосудистая система | 125 (50,8%) | | | |
| Система органов дыхания | 40 (16,3%) | | | |
| Система пищеварения | 189 (76,8%) | | | |
| Мочеполовая система | 37 (15,0%) | | | |

Таблица 2 — Характеристика хирургического лечения (n=263)

| Группа | Циторедукция | Стадия III | Стадия IV | Всего |
|---------------------------------------|---------------|------------|------------|---------------------|
| Операция и химиотерапия | полная | 33 (24,8%) | 3 (10,0%) | 36 (22,1%) |
| | оптимальная | 48 (36,1%) | 9 (30,0%) | 57 (35,0%) |
| | неоптимальная | 52 (39,1%) | 18 (60,0%) | 70 (42,9%) |
| Всего | | 133 | 30 | 163 (100,0%) |
| Химиотерапия и операция +химиотерапия | полная | 10 (20,4%) | 9 (23,0%) | 19 (21,6%) |
| | оптимальная | 19 (38,8%) | 12 (30,8%) | 31 (35,2%) |
| | неоптимальная | 20 (40,8%) | 18 (46,2%) | 38 (43,2%) |
| Всего | | 49 | 39 | 88 (100,0%) |
| Только операция | полная | 0 (0,0%) | 1 (50,0%) | 1 (8,3%) |
| | оптимальная | 2 (20,0%) | 0 (0,0%) | 2 (16,7%) |
| | неоптимальная | 8 (80,0%) | 1 (50,0%) | 9 (75,0%) |
| Всего | | 10 | 2 | 12 (100,0%) |

Таблица 3 — Характеристика химиотерапевтического этапа лечения пациенток исследуемой группы (n=251)

| Режим химиотерапии I линии | |
|----------------------------------|-------------|
| Производные платины + таксаны | 166 (66,1%) |
| Производные платины+ циклофосфан | 85 (33,9%) |
| Завершение химиотерапии I линии | |
| Химиотерапия завершена | 173 (69,0%) |
| Химиотерапия не завершена | 78 (31,0%) |

После завершения специального лечения пациентки проходили контрольное обследование и наблюдались по стандартной программе в условиях поликлинического отделения Минского городского клинического онкологического диспансера. Медиана времени наблюдения за пациентками в исследуемой группе составила 30,5 месяца для III стадии и 27 месяцев для IV стадии.

Общая наблюдаемая выживаемость (ОНВ) пациенток с серозным раком яичников III стадии — 0,360 (95%ДИ [0,283;0,457]), IV стадии — 0,224 (95%ДИ [0,136;0,369]) (рисунок 1). Медиана времени жизни для III стадии составила 41 месяц (95%ДИ [30;57]), а для IV — 28 месяцев (95%ДИ [22;34]).

При однофакторном анализе установлено, что на пятилетнюю ОНВ не оказывал значимого влияния такой фактор, как метод лечения — применение на первом этапе циторедуктивной операции с последующими курсами ПХТ либо начало специального лечения с неoadъювантной ПХТ ($p_{\text{лог-ранг}} = 0,0635$ при III стадии и $p_{\text{лог-ранг}} = 0,9260$ — при IV стадии РЯ, рисунок 2).

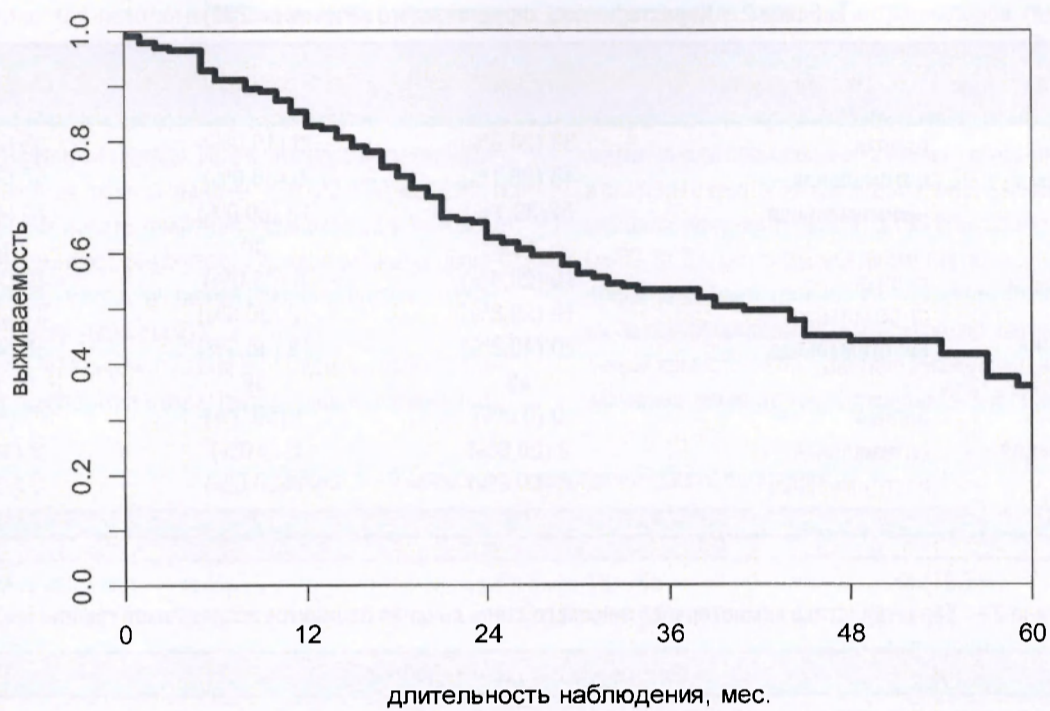
Статистически значимым фактором, влияющим на ОНВ оказался объем циторедуктивной операции ($p_{\text{лог-ранг}} < 0,0001$ при III и IV стадии РЯ, рисунок 3).

Пятилетняя ОНВ при выполнении полной и оптимальной циторедукции при III стадии оказалась в 5,2 и 3,5 раза

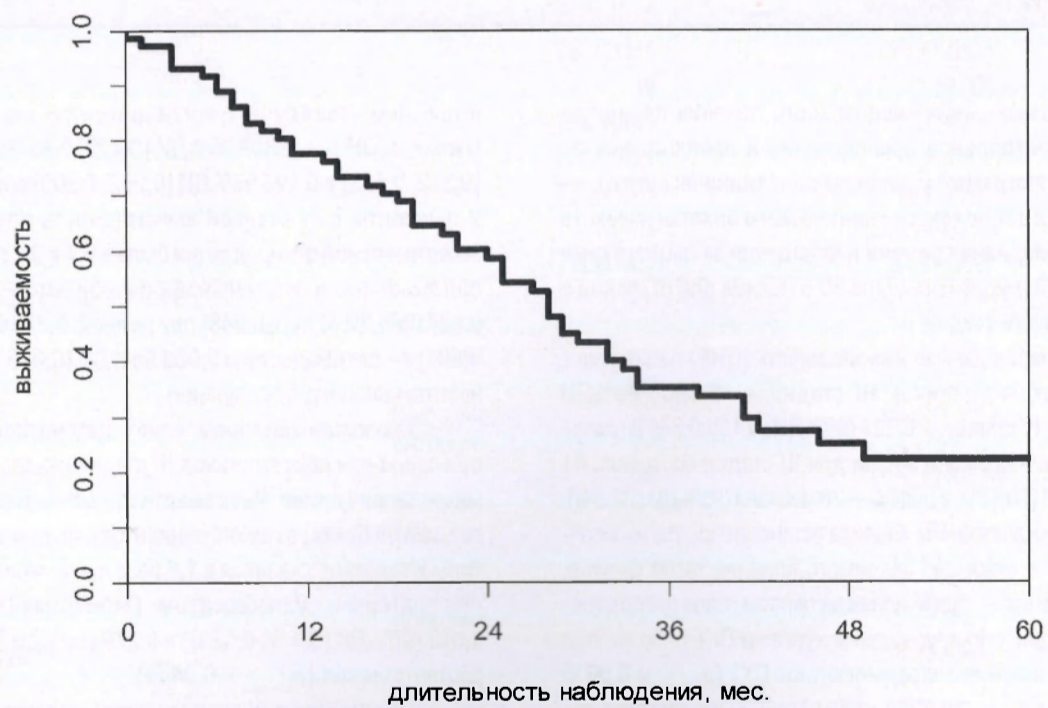
выше, чем в тех случаях, когда циторедукция была неоптимальной (ОНВ — 0,649 95%ДИ [0,428; 0,864]; 0,434 95%ДИ [0,312; 0,603] и 0,125 95%ДИ [0,052; 0,300] соответственно). У пациенток с IV стадией выживаемость при выполнении неоптимальной циторедукции была в 6,7 и 3,2 раза ниже, чем при выполнении оптимальной и полной циторедукции (ОНВ — 0,587 95%ДИ [0,366; 0,943] при полной; 0,278 95%ДИ [0,138; 0,561] — оптимальной и 0,088 95%ДИ [0,025; 0,312] — при неоптимальной циторедукции).

Значимым фактором, влияющим на пятилетнюю ОНВ при серозном раке яичников III стадии оказалась схема химиотерапии I линии. Риск смерти (по данным регрессионного анализа Кокса) в группе пациенток с использованием платины и таксанов оказался в 1,8 раза ниже, чем при применении платины и циклофосфана. Пятилетняя ОНВ составила 0,512 (95%ДИ [0,417; 0,629]) и 0,279 (95%ДИ [0,185; 0,423]) соответственно ($p_{\text{лог-ранг}} = 0,0449$).

У пациенток с IV стадией влияние схемы химиотерапии I линии на ОНВ не выявлено. Данный показатель в группе с использованием таксанов составил 0,214 (95%ДИ [0,111; 0,412]), а при использовании циклофосфана — 0,234 (95%ДИ [0,101; 0,545]). Различия статистически не значимы ($p_{\text{лог-ранг}} = 0,504$, рисунок 4).



Стадия III



Стадия IV

Рисунок 1— ОНВ пациенток с серозным РЯ

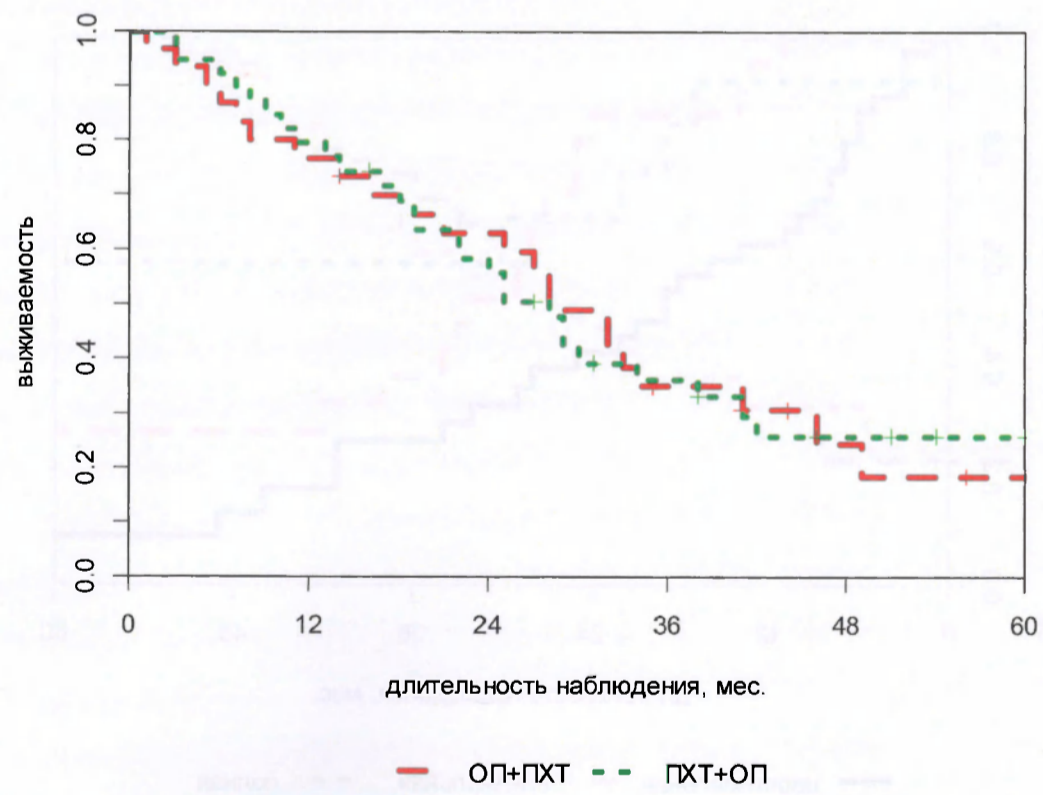
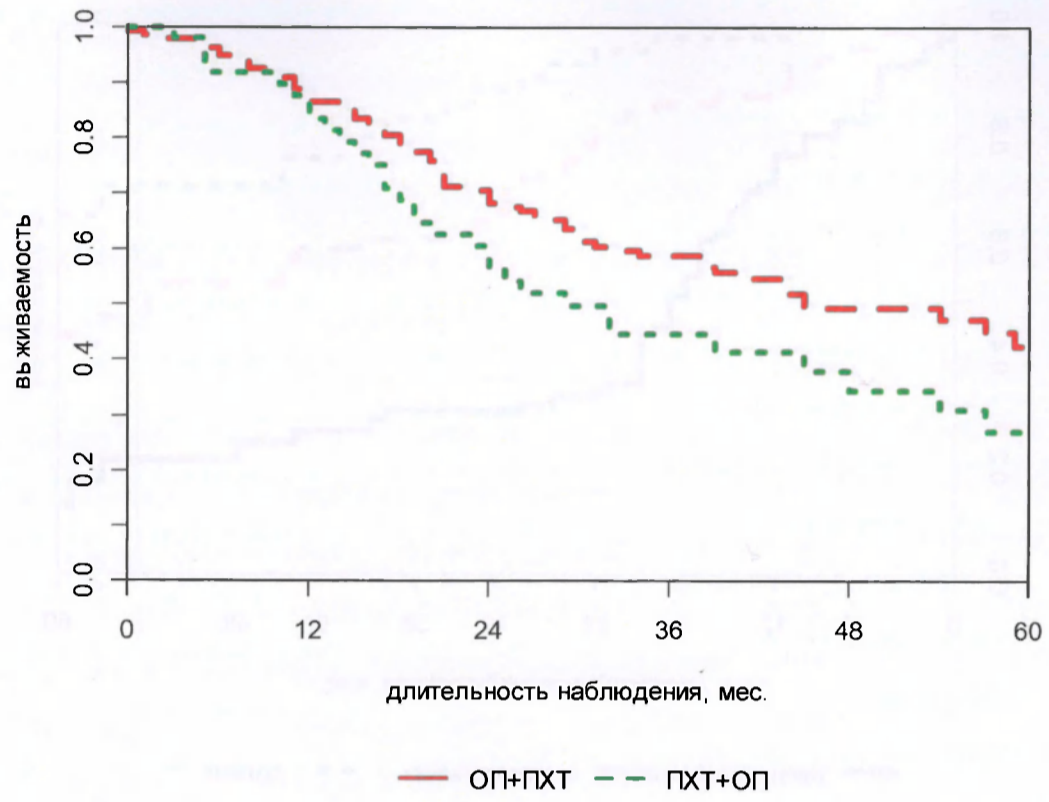
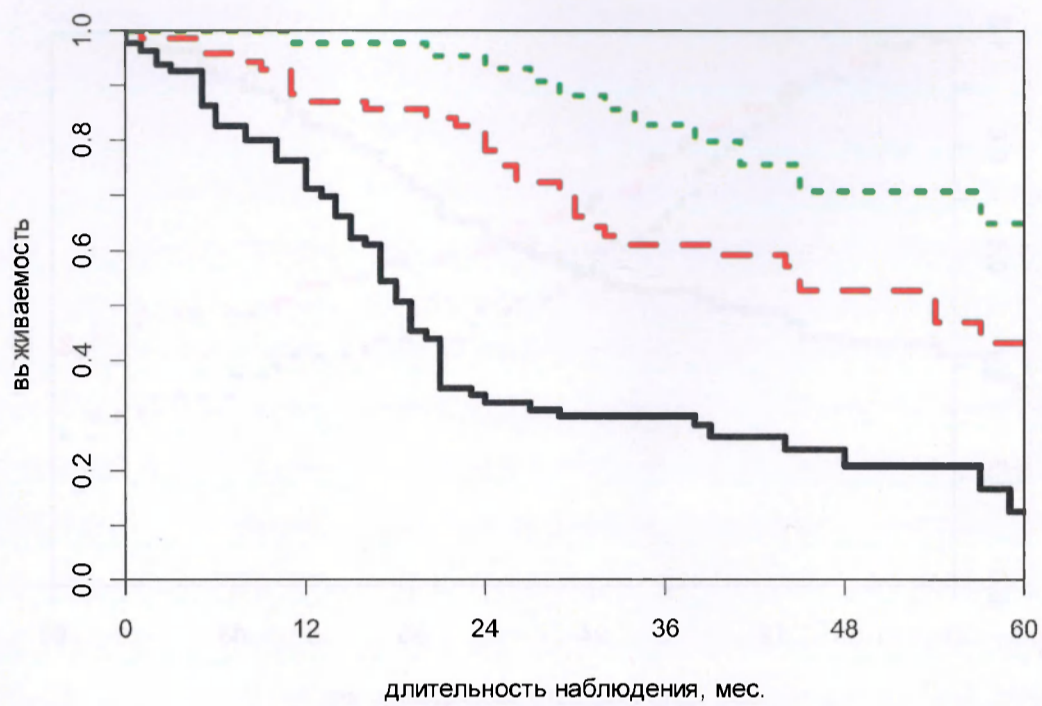
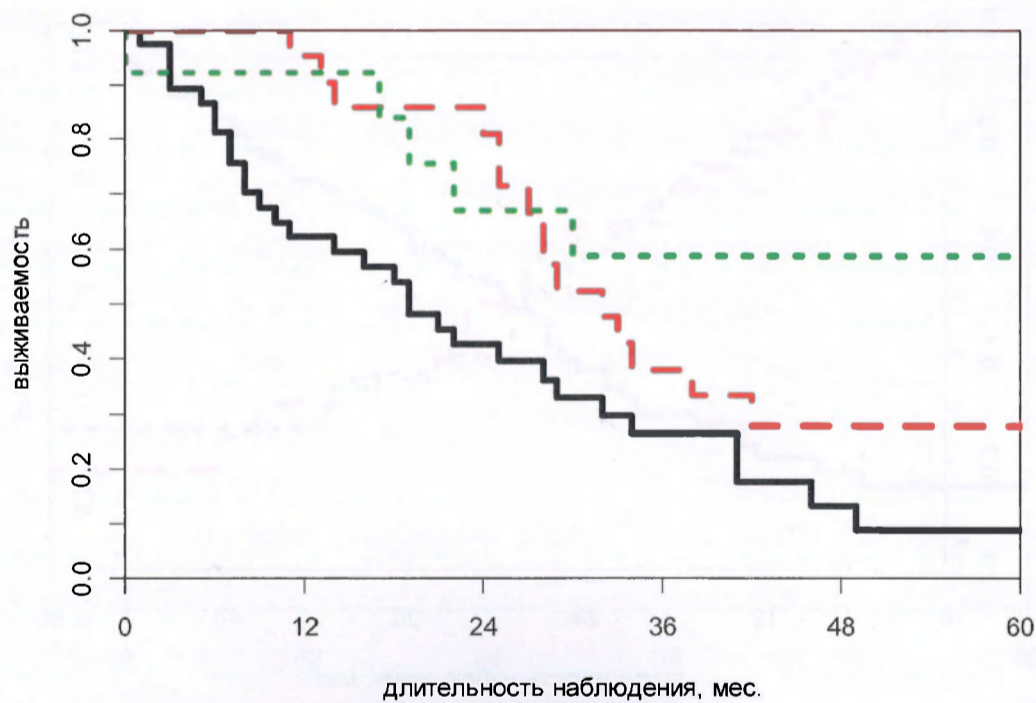


Рисунок 2 – ОНВ пациенток в зависимости от метода лечения



— неоптимальная — оптимальная - - - полная



— неоптимальная — оптимальная - - - полная

Рисунок 3 — ОНВ пациенток в зависимости от полноты циторедукции

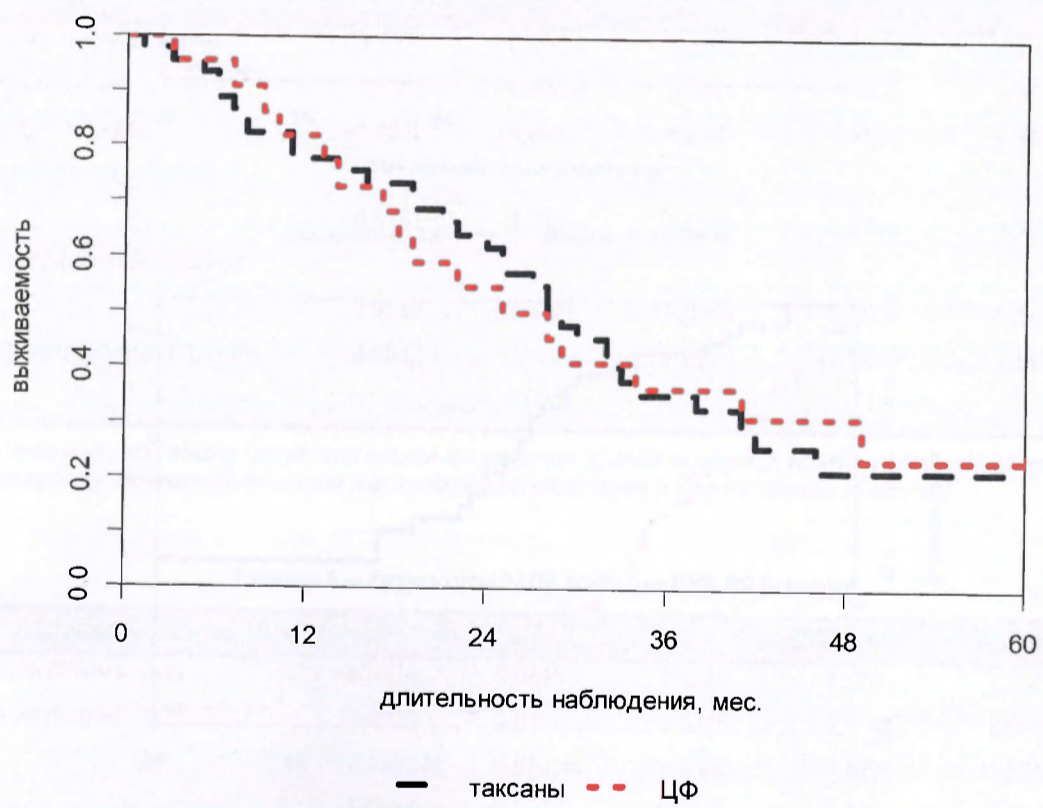
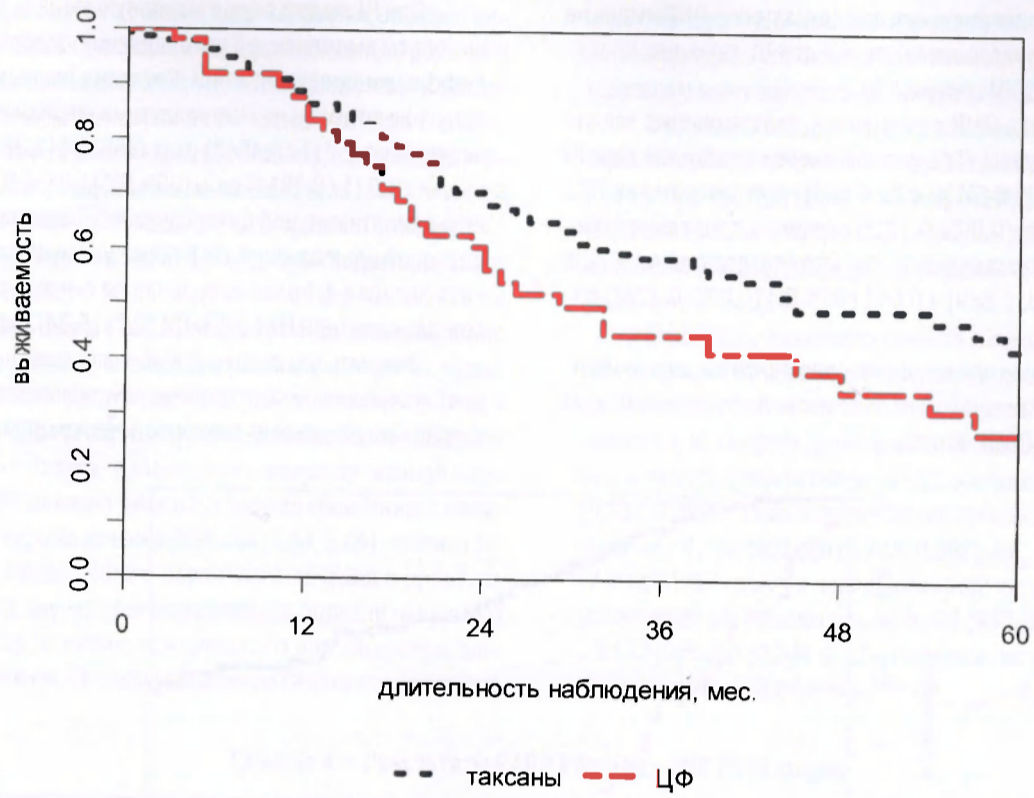


Рисунок 4 — ОНВ пациенток в зависимости от схемы химиотерапии I линии

Еще большее значение для показателей ОНВ имела не схема ПХТ, а ее завершенность как для III, так и для IV стадии ($p_{\text{лог-ранг}} < 0,0001$, рисунок 5).

Пятилетняя ОНВ у пациенток, завершивших запланированные курсы ПХТ первой линии составила при III стадии 0,524 (95%ДИ [0,426; 0,646]) при завершении ПХТ и 0,029 (95%ДИ [0,005; 0,182]) в случаях прерванного лечения; При IV стадии эти показатели составили 0,388 (95%ДИ [0,256; 0,589]) и 0,041 (95%ДИ [0,006; 0,274]) соответственно).

Полученные при монофакторном анализе данные подтверждены регрессионным анализом пропорциональных рисков Кокса (РАПР Кокса).

При III стадии в окончательную модель были включены: объем выполненной циторедукции, завершенность ХТ и дифференцировка опухоли. Согласно данным анализа выполнение оптимальной циторедукции уменьшает риск смерти пациенток в 2,2 (1 / 0,4643) раза (95%ДИ [1,38; 3,36]), а полная — в 3,6 (1 / 0,2814) раза (95%ДИ [1,81; 7,03]) по сравнению с неоптимальной циторедукцией. Завершение запланированной адъювантной ПХТ также уменьшает риск летального исхода в 4,1 раза по сравнению с незавершенным курсом адъювантной ПХТ (95%ДИ [2,71; 6,34], таблица 4).

Заметим, что степень дифференцировки опухоли обладает несомненным прогностическим значением. Однако, этот фактор, основанный на морфологическом определении стро-

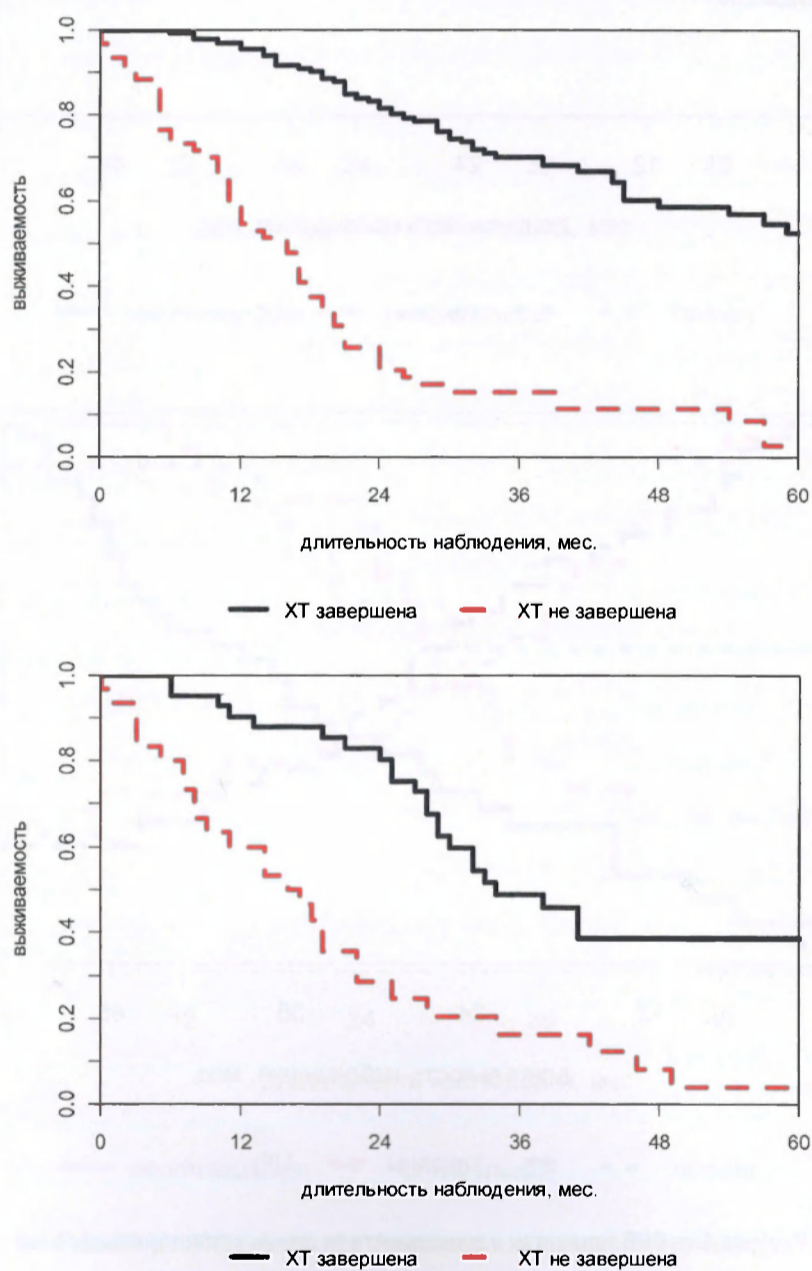


Рисунок 5 — ОНВ пациенток в зависимости от завершенности ПХТ

ения новообразования и степени ядерной атипии, обладает определенным субъективизмом и нередко становится проблемой даже для опытного морфолога. В наибольшей степени это относится к карциномам больших размеров, которые в значительной степени гетерогенны и, как правило, в различных участках содержат разную степень солидизации, митотической активности и рознятся по выраженности ядерной атипии.

При выполнении РАПР Кокса для IV стадии серозного РЯ в окончательную модель включен объем выполненной циторедукции, схема ПХТ и завершенность химиотерапии. Полученные результаты подобны результатам при III стадии. Выполнение полной циторедукции уменьшает риск смерти в 3,1 раза (95%ДИ [1,02; 8,76]) по сравнению с операциями неоптимального типа, а завершение запланированной адъювантной ПХТ снижает риск в 2,8 раза по сравнению с незавершенным курсом лечения (95%ДИ [1,54; 5,05], таблица 5).

После проведенного первичного лечения в процессе наблюдения в случае прогрессирования болезни пациентки получали вторую линию комплексного или химиотерапевтического лечения. Поэтому показатели ОНВ не совсем полно

характеризуют значимость первичного лечения. Оценить истинную эффективность первой линии ПХТ можно по показателям выживаемости до прогрессирования (ВСП).

В нашем исследовании пятилетняя ВСП пациенток с серозным раком яичников III стадии составила 0,196 (95%ДИ [0,140; 0,274]), IV стадии — 0,173 (95%ДИ [0,101; 0,297]). Медиана времени жизни без рецидива для III стадии — 9 месяцев (95%ДИ [7; 13]), для IV стадии — 6 месяцев (95%ДИ [3; 9]) (рисунок 6).

Оказалось, что начало лечения с неoadъювантной ПХТ или операции не оказывает влияния на показатели ВСП при серозном раке яичников III–IV стадий (рисунок 7). Так, у пациенток с III стадией заболевания, начавших лечение с хирургического этапа пятилетняя ВСП составила 0,227 (95%ДИ [0,131; 0,392]), а при использовании неoadъювантной химиотерапии — 0,198 (95%ДИ [0,131; 0,392]), ($p_{\text{лог-ранг}} = 0,291$). При IV стадии проведение неoadъювантной химиотерапии даже увеличивает этот показатель до 0,203 (95%ДИ [0,105; 0,353]) с 0,120 (95%ДИ [0,044; 0,330]) в группе, начавшей лечение с хирургического вмешательства ($p_{\text{лог-ранг}} = 0,291$).

Таблица 4 — Результаты РАПР Кокса для ОНВ РЯ III стадия

| параметр | β | $p_{\text{Вальда}}$ | ОР | -95% ДИ | +95% ДИ | $p_{\text{пропорц.}}$ |
|-------------------------------------|----------------------------------|---------------------|--------|---------|---------|-----------------------|
| циторедукция оптимальная | -0,7673 | 0,0007 | 0,4643 | 0,2979 | 0,7235 | 0,2352 |
| циторедукция полная | -1,2681 | 0,0003 | 0,2814 | 0,1423 | 0,5563 | 0,1488 |
| завершение ХТ — «да» | -1,4212 | <0,0001 | 0,2414 | 0,1578 | 0,3693 | 0,0844 |
| высокодифференцированная опухоль | -0,5167 | 0,3301 | 0,5965 | 0,2109 | 1,6872 | 0,3314 |
| умеренно дифференцированная опухоль | 0,0549 | 0,8001 | 1,0564 | 0,6907 | 1,6157 | 0,5134 |
| недифференцированная опухоль | 0,9592 | 0,0280 | 2,6097 | 1,1090 | 6,1411 | 0,7924 |
| Модель | $p_{\text{макс.правд}} < 0,0001$ | | | | | 0,2418 |

Примечание: величина риска смерти при неоптимальной циторедукции принята за единицу; величина риска смерти при незавершенной ХТ принята за единицу; величина риска смерти при низкокодифференцированной опухоли принята за единицу

Таблица 5 — Результаты РАПР Кокса для ОНВ РЯ IV стадия

| параметр | β | $p_{\text{Вальда}}$ | ОР | -95% ДИ | +95% ДИ | $p_{\text{пропорц.}}$ |
|--------------------------|----------------------------------|---------------------|--------|---------|---------|-----------------------|
| циторедукция оптимальная | -0,6274 | 0,0615 | 0,5340 | 0,2766 | 1,0308 | 0,106 |
| циторедукция полная | -1,0948 | 0,0459 | 0,3346 | 0,1142 | 0,9804 | 0,970 |
| схема ЦФ | -0,1463 | 0,6501 | 0,8639 | 0,4592 | 1,6253 | 0,704 |
| завершение ХТ — «да» | -1,0257 | 0,0007 | 0,3586 | 0,1981 | 0,6489 | 0,159 |
| Модель | $p_{\text{макс.правд}} = 0,0002$ | | | | | 0,316 |

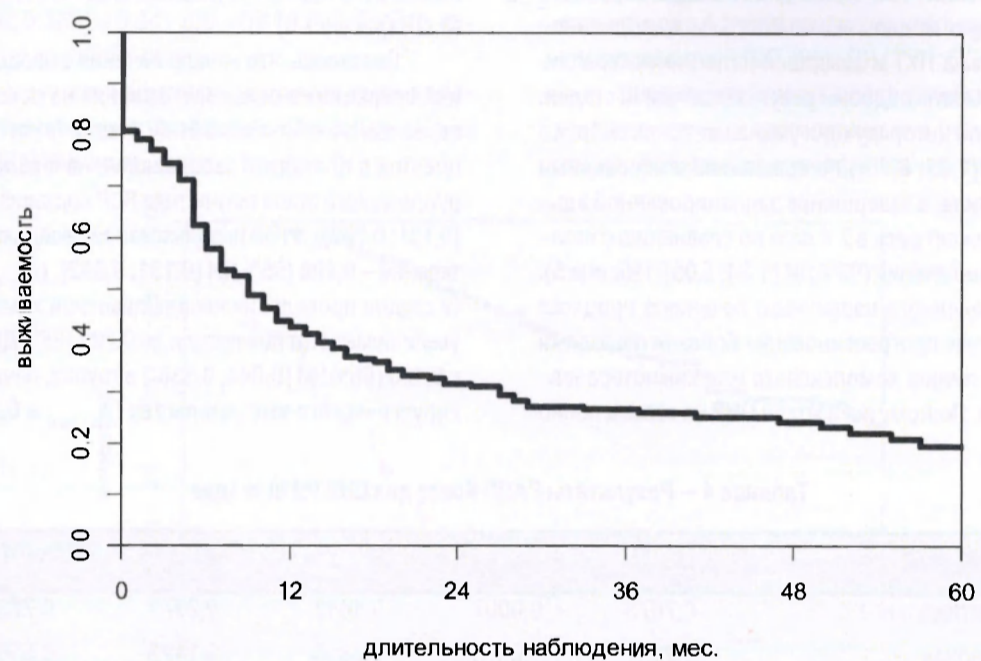
Примечание: величина риска смерти при неоптимальной циторедукции принята за единицу; величина риска смерти при использовании таксанов принята за единицу; величина риска смерти при незавершенной ХТ принята за единицу

Статистически значимый фактор, влияющим на ВСР – это выполнение полной циторедуктивной операции без оставления видимых опухолевых очагов в операционной ране ($p_{\text{лог-ранг}} = 0,006$ для III стадии и $p_{\text{лог-ранг}} < 0,0001$ для IV стадии, рисунок 8).

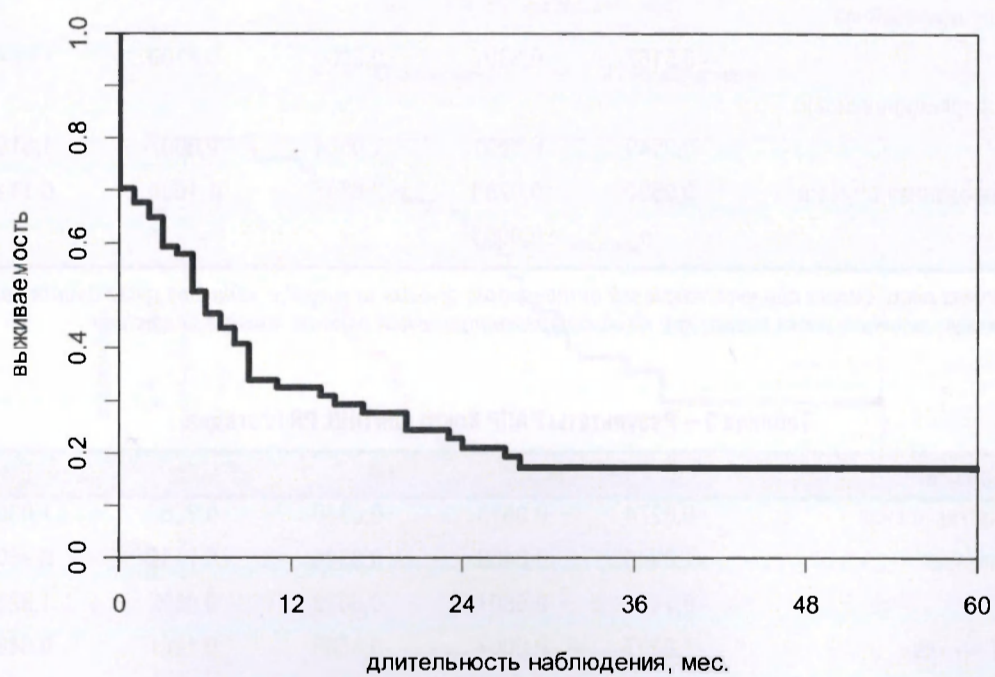
Пятилетняя ВСР при неоптимальной циторедукции составила 0,073 (95%ДИ [0,033; 0,161]) при III стадии и 0,118

(95%ДИ [0,046; 0,304]) при IV. Выполнение оптимальной циторедукции увеличило данный показатель до 0,229 (95%ДИ [0,140; 0,373]) и 0,190 (95%ДИ [0,079; 0,460]) соответственно, а после полной циторедукции до 0,485 (95%ДИ [0,356; 0,661]) и 0,352 (95%ДИ [0,162; 0,761]).

Стандартные схемы адъювантной ПХТ первой линии – лекарственные средства на основе платины, дополненные



Стадия III



Стадия IV

Рисунок 6 – ВСР пациенток РЯ

таксанами или циклофосфаном. Согласно полученным данным обе схемы ПХТ сопоставимы по показателям пятилетней ВСР как при III, так и при IV стадии серозного рака яичников ($p_{\text{лог-ранг}} = 0,438$ при III стадии и $p_{\text{лог-ранг}} = 0,787$ – при IV стадии, рисунок 9).

Однако показатели ВСР при распространенном серозном раке яичников достоверно разнятся в зависимости от завершенности лекарственного лечения ($p_{\text{лог-ранг}} < 0,0001$ при III и IV стадии РЯ, рисунок 10).

Установлено, что на ВСР при III стадии болезни значительно влияет (по результатам РАПР Кокса) характер хирургического пособия. Выполнение полного объема уменьшает риск рецидива в 3,1 раза (95%ДИ [1,82; 5,29]) в сравнении неоптимальными циторедукциями (таблица 6).

При IV стадии выполнение оптимальной и полной циторедукции уменьшает риск рецидива рака (по результатам РАПР Кокса) в 2,1 раза (95%ДИ [1,12; 4,02]) и в 3,1 раза (95%ДИ [1,31; 7,32]) соответственно (таблица 7).

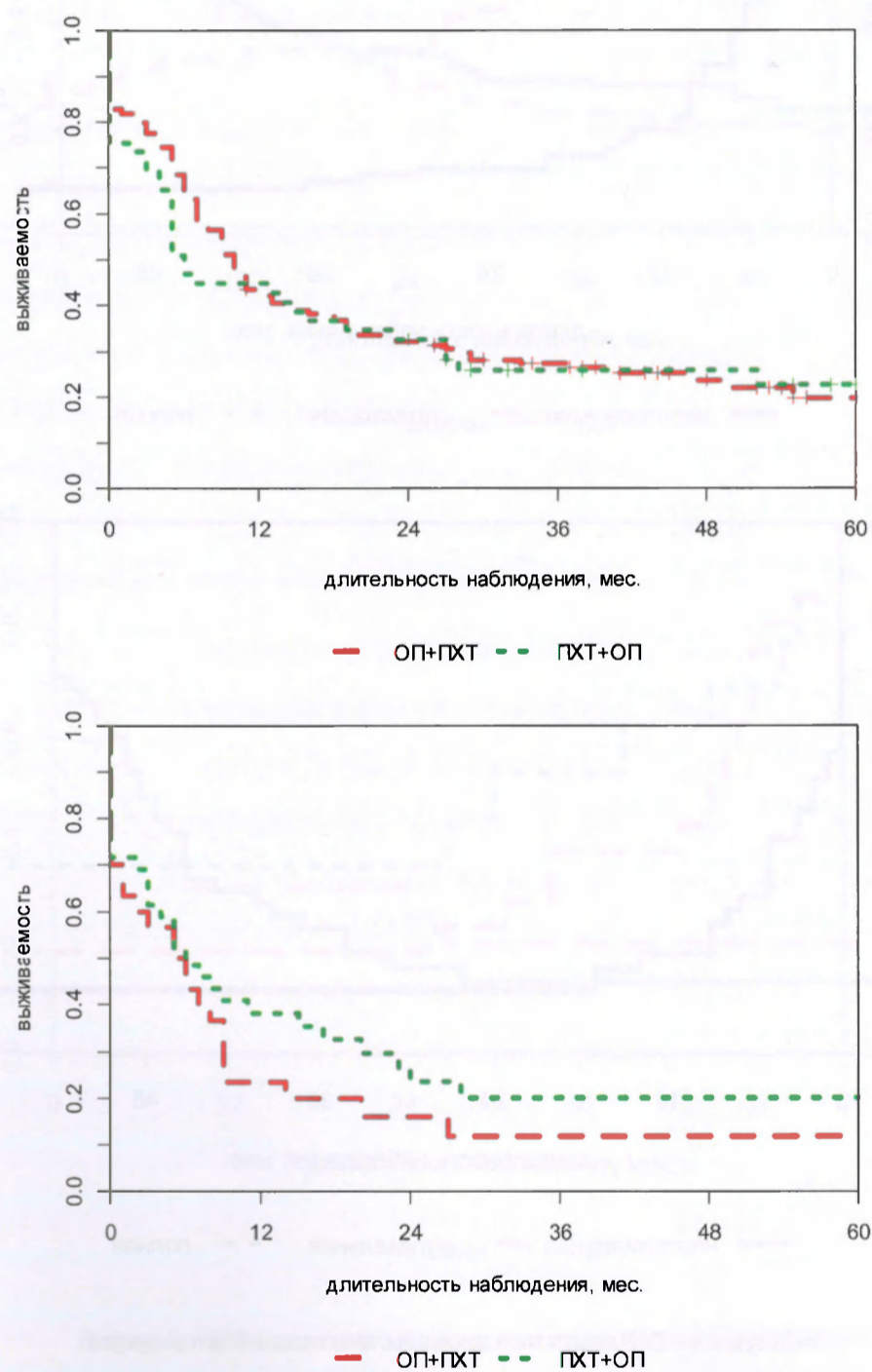


Рисунок 7 – ВСР пациенток в зависимости от метода лечения

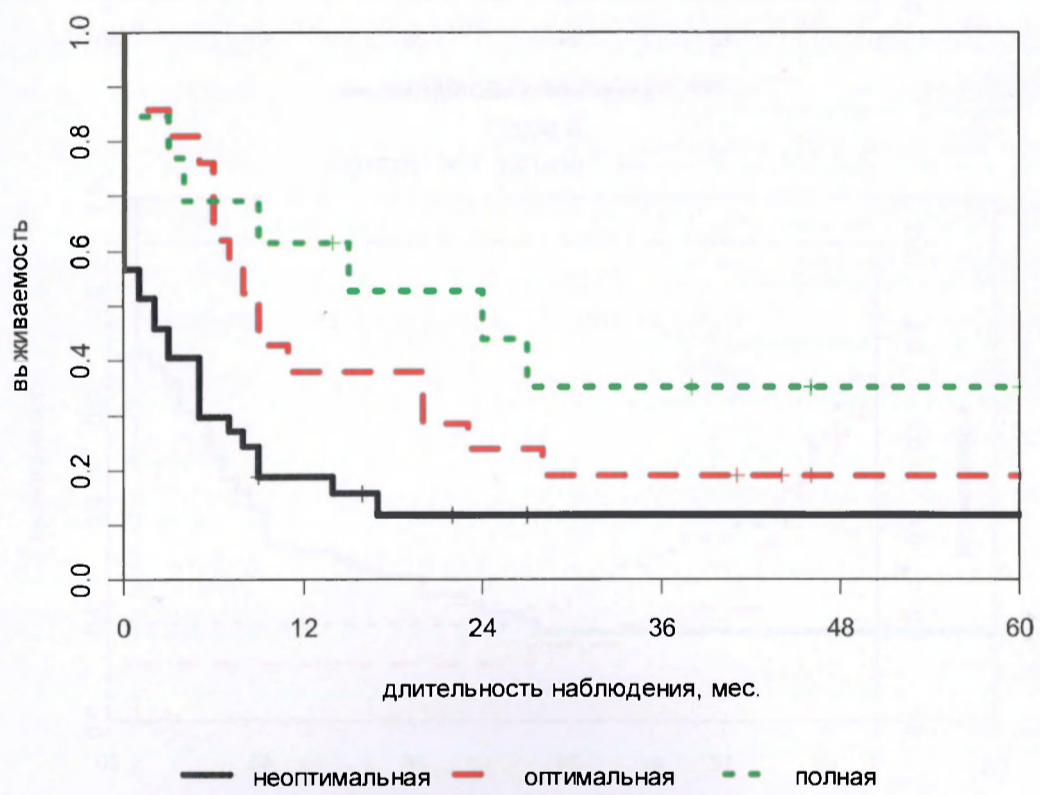
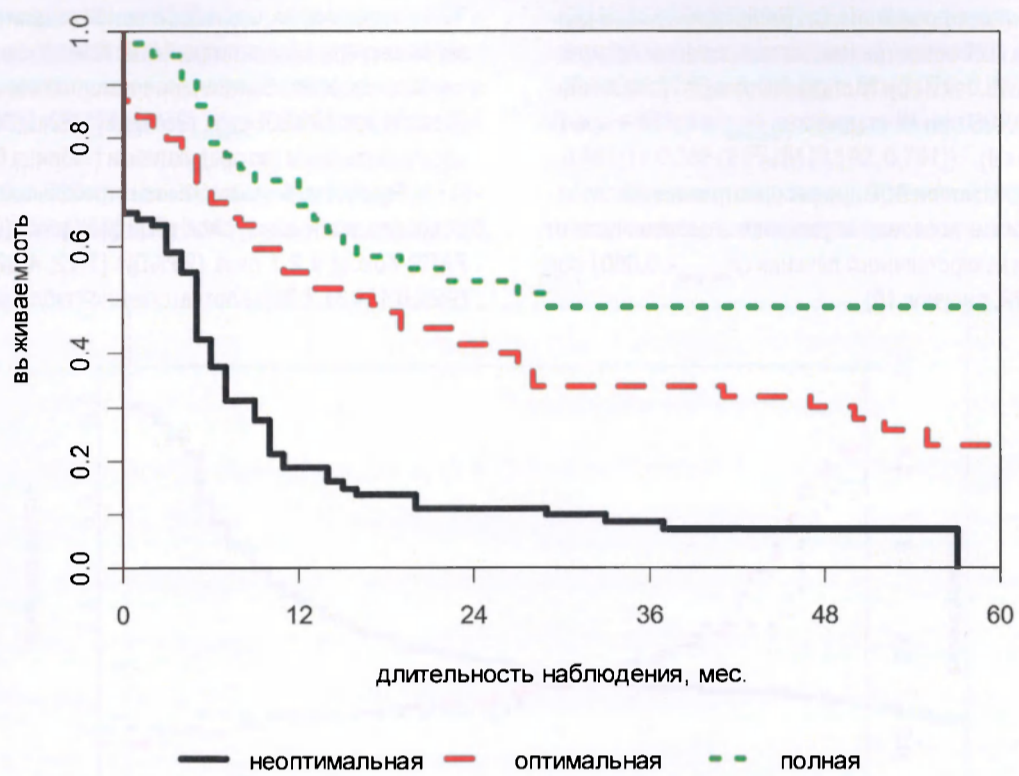


Рисунок 8 – ВСР пациенток в зависимости от полноты циторедукции

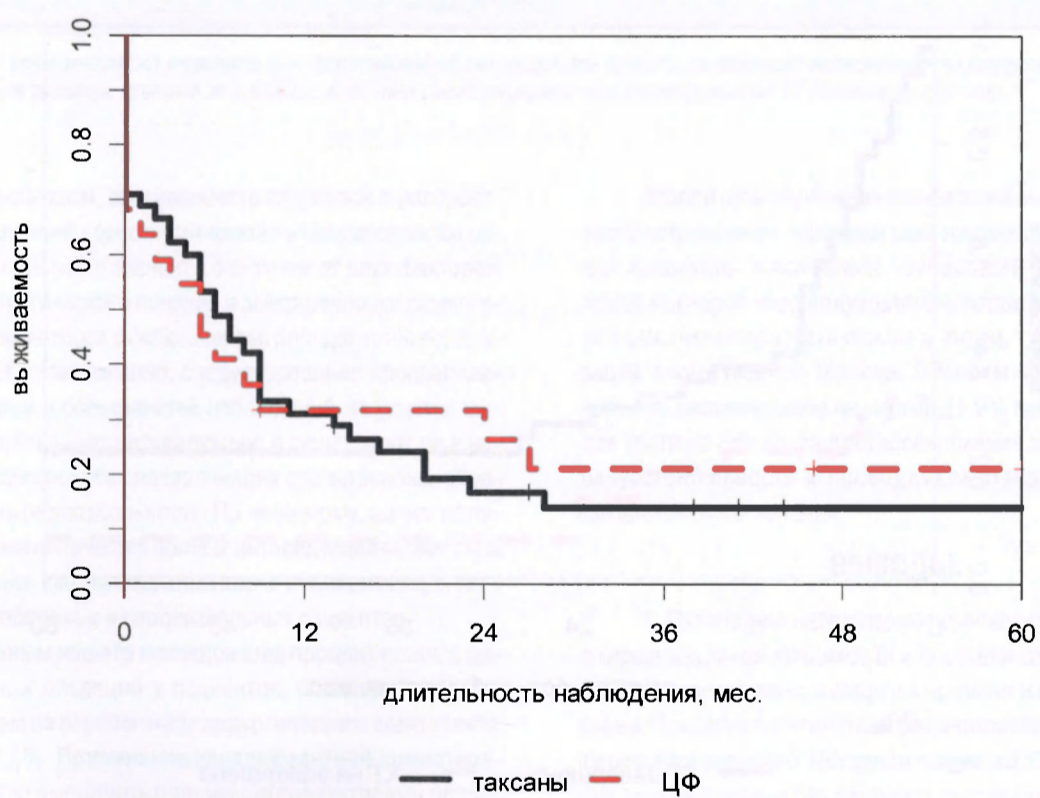
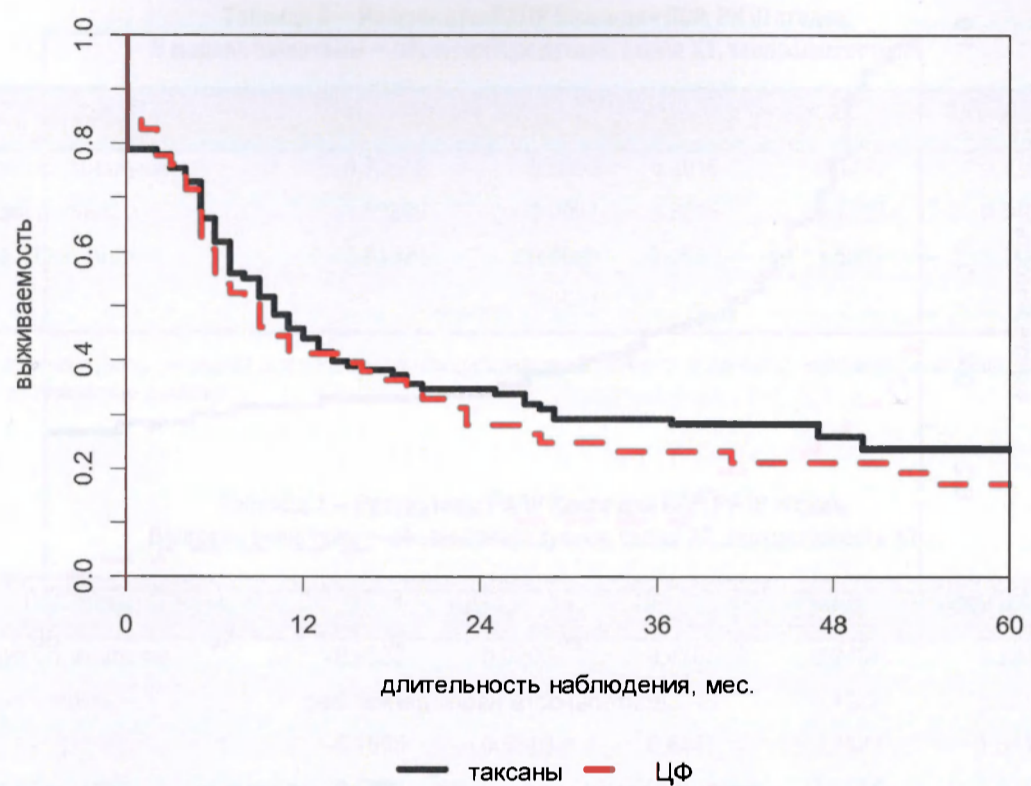


Рисунок 9 – ВСР пациенток в зависимости от схемы химиотерапии I линии

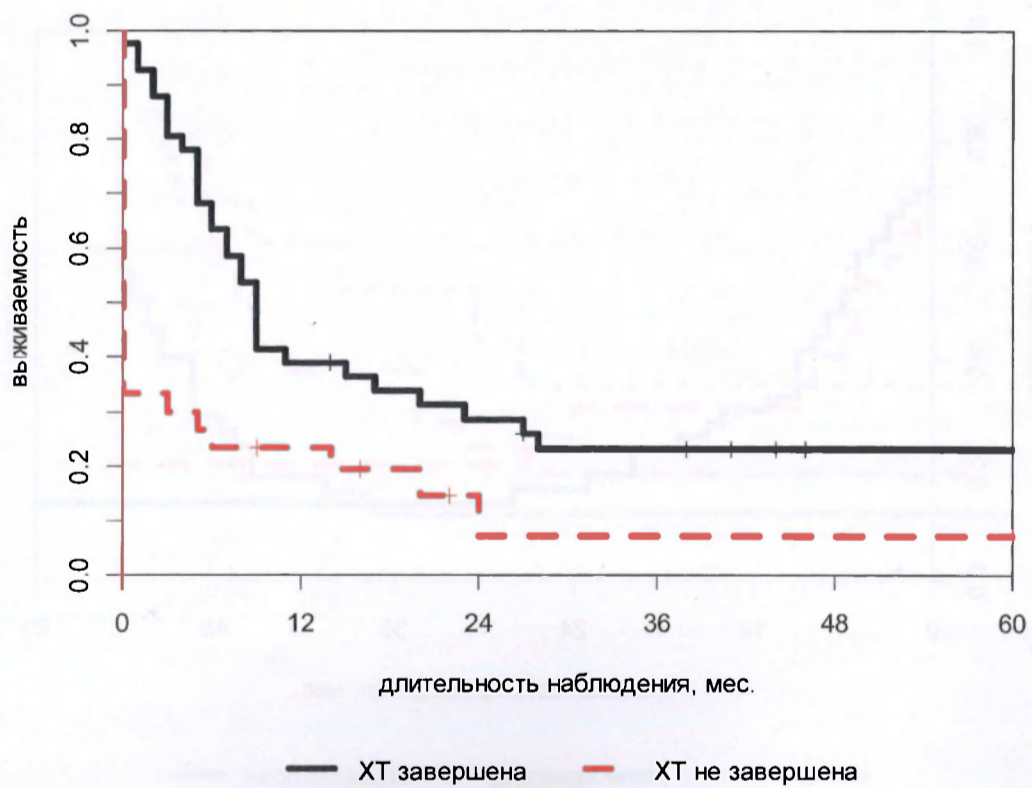
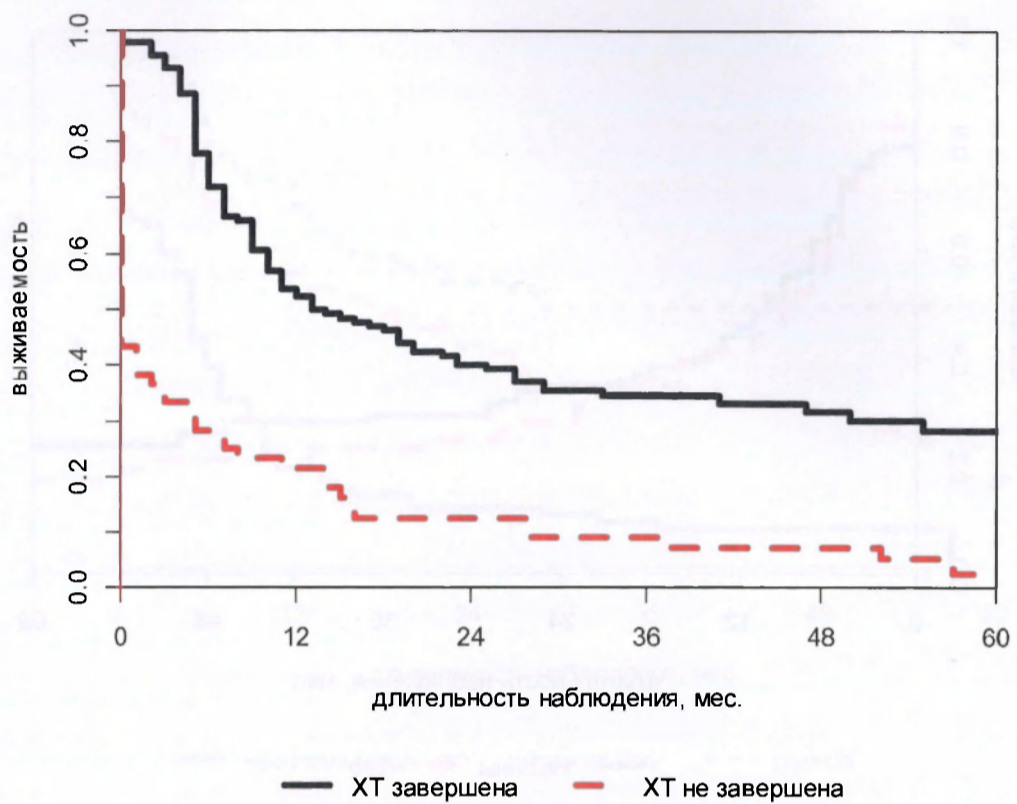


Рисунок 10 – ВСР пациенток в зависимости от завершенности ПХТ

Таблица 6 — Результаты РАПР Кокса для ВСР. РЯ III стадия.
В модель включены — объем циторедукции, схема ХТ, завершенность ХТ

| параметр | β | $p_{\text{Вальда}}$ | ОР | -95% ДИ | +95% ДИ | $p_{\text{пропорц.}}$ |
|--------------------------|-----------------------------------|---------------------|--------|---------|---------|-----------------------|
| циторедукция оптимальная | -0,70958 | 0,0004 | 0,4919 | 0,3443 | 0,7299 | 0,575 |
| циторедукция полная | -1,13393 | < 0,0001 | 0,3218 | 0,1889 | 0,5481 | 0,575 |
| завершение ХТ — «нет» | 0,81324 | < 0,0001 | 2,2552 | 1,5337 | 3,3162 | $p < 0,001$ |
| Модель | $p_{\text{макс.правд.}} < 0,0001$ | | | | | 0,006 |

Примечание: величина риска рецидива при неоптимальной циторедукции принята за единицу; величина риска рецидива при завершенной ХТ принята за единицу

Таблица 7 — Результаты РАПР Кокса для ВСР. РЯ IV стадия.
В модель включены — объем циторедукции, схема ХТ, завершенность ХТ

| Параметр | β | $p_{\text{Вальда}}$ | ОР | -95% ДИ | +95% ДИ | $p_{\text{пропорц.}}$ |
|--------------------------|-----------------------------------|---------------------|--------|---------|---------|-----------------------|
| циторедукция оптимальная | -0,7535 | 0,0206 | 0,4707 | 0,2487 | 0,8910 | 0,43962 |
| циторедукция полная | -1,1244 | 0,0109 | 0,3248 | 0,1367 | 0,7719 | 0,78206 |
| схема ЦФ | -0,1695 | 0,5810 | 0,8441 | 0,4623 | 1,5411 | 0,87754 |
| завершение ХТ — «да» | 0,7932 | 0,0064 | 2,2104 | 1,2488 | 3,9125 | 0,00639 |
| Модель | $p_{\text{макс.правд.}} = 0,0006$ | | | | | 0,06840 |

Примечание: величина риска рецидива при неоптимальной циторедукции принята за единицу; величина риска рецидива при использовании таксанов принята за единицу; величина риска рецидива при незавершенной ХТ принята за единицу

Таким образом, выживаемость пациенток с распространенной серозной аденокарциномой яичников остается неудовлетворительной и зависит в основном от двух факторов: качества хирургического лечения и завершенности химиотерапии I линии, которая в свою очередь определяется переносимостью ПХТ. Несомненно, следует детально проанализировать, почему в большинстве наблюдений не удается выполнить полноценную циторедукцию и существуют ли в настоящее время способы, позволяющие существенным образом улучшить резектабельность. По-видимому, одним из путей увеличения количества полных циторедукций может стать использование неoadъювантных схем полихимиотерапии у исходно ослабленных и неоперабельных пациенток.

По данным нашего исследования процент полных циторедуктивных операций у пациенток, пролеченных с использованием на первом этапе хирургического компонента, составил 22,1%. Применение неoadъювантной химиотерапии позволило выполнить полную циторедуктивную операцию в 21,6% наблюдениях. Причем, у пациенток с IV стадией опухолевого процесса за счет применения на первом этапе химиотерапевтического лечения процент полных циторедукций удалось увеличить с 10,0% до 21,6%.

Второй путь улучшения показателей выживаемости при распространенном серозном раке яичников — это адекватная коррекция токсических последствий химиотерапии и поиск маркеров индивидуальной чувствительности к конкретным химиотерапевтическим агентам, т.е. индивидуализация лекарственной терапии. В нашем исследовании завершить химиотерапию не смогли 31,9% пациенток, причем две трети из них из-за прогрессирования заболевания, т.е. нечувствительности к проводимым стандартным схемам лекарственного лечения.

ВЫВОДЫ:

1. Пятилетняя наблюдаемая выживаемость пациенток с серозным раком яичников III и IV стадии составляет 0,360 и 0,224 соответственно, а медиана времени жизни 41 и 28 месяцев. Показатель пятилетней безрецидивной выживаемости оказался равным 0,196 при III стадии и 0,173 при IV. Медиана времени жизни без рецидива составляет 9 и 6 месяцев соответственно.

2. На продолжительность безрецидивного периода достоверно влияет выполнение полной циторедуктивной операции, уменьшающей риск смерти в 3,6 раза и риск рециди-

ва в 3,1 раза при III стадии заболевания, 3,1 и в 3,0 раза у пациенток с IV стадией.

3. Завершенная химиотерапия первой линии, снижает риск смерти в 4,1 раза, а риск рецидива в 2,2 раза при III стадии, в 2,8 и 0,5 раза при IV стадии заболевания.

Список использованных источников

1. Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь (2003–2012) / А. Е. Океанов, П. И. Моисеев, Л. Ф. Левин; под ред. О. Г. Суконко; Респ. науч.-практ. центр онкологии и мед. радиологии им. Н. Н. Александрова. — Минск, 2013. — 373 с.

2. Лечение распространенного рака яичников: итоги работы отделения клинической фармакологии и химиотерапии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН за 1993–2010 гг. / С. А. Тюлядин [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2011. — N 12. — С. 4–9.

3. Кормош, Н. Г. Оптимальная циторедуктивная хирургия у первичных больных раком яичников II–IV стадий / Н. Г. Кормош, К. П. Лактионов, Н. С. Кержовская // Опухоли женской репродуктивной системы. — 2010. — N 4. — С. 103–110.

4. Podratz, K. Advanced Ovarian Cancer: Surgical Management / K. Podratz, G.

Aletti, W. Cliby // International congress «Ovarian cancer», Krakow, 18–21 June 2008 / Jagellonian University Faculty of Medicine; A. Basta. — Krakow, 2008. — P.7–8.

5. Ledermann, J. A. Optimal treatment for relapsing ovarian cancer / J. A. Ledermann, R. S. Kristeleit // Annals of Oncology. — 2010. — Vol. 21, Suppl. 7. — P. 218–222.

6. Высоцкий, М. М. Факторы риска развития спорадического рака яичников / М. М. Высоцкий, М. А. Дигаева // Опухоли женской репродуктивной системы. — 2010. — N 1. — С. 46–50.