

В. Г. Дубинина, О. В. Кузнецова, А. И. Рыбин

## ТАКТИКА ПАЛЛИАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПЛАТИНОРЕЗИСТЕНТНОГО РАКА ЯИЧНИКОВ У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

УДК 61:378.147:811.111

В. Г. Дубинина, О. В. Кузнецова, А. И. Рыбин

### ТАКТИКА ПАЛЛИАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПЛАТИНОРЕЗИСТЕНТНОГО РАКА ЯИЧНИКОВ У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ

*Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина*

Правильный выбор препаратов паллиативной терапии платинорезистентного рака яичников помогает минимизировать симптомы заболевания и осложнения химиотерапии, а также обеспечить хорошее качество жизни пациенток. Все обследованные нами 50 пациенток с платинорезистентным раком яичников были распределены на две группы по 25 человек. В первой группе была назначена паллиативная химиотерапия, во второй группе — гормонотерапия. Ответ на паллиативную химиотерапию составил 28 %. В первой и во второй группе время до прогрессирования — 6 и 4 мес., а медиана выживаемости — 10 и 9 мес. соответственно. У пациенток первой группы была зарегистрирована гематологическая (64 %) и негематологическая токсичность (36 %). Качество жизни оценивалось по результатам опросника EORTC QLQ-C30. Проведенное нами исследование подтвердило, что качество жизни играет более важную роль у пожилых пациентов, чем достижение лучшего клинического эффекта путем назначения бесконечного количества курсов химиотерапии.

**Ключевые слова:** платинорезистентный рак яичников, пожилые больные, паллиативное лечение.

UDC 61:378.147:811.111

V. G. Dubinina, O. V. Kuznetsova, A. I. Rybin

### PALLIATIVE MANAGEMENT OF PLATINUM RESISTANT OVARIAN CANCER IN ELDERLY PATIENTS

*The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine*

**Introduction.** Ovarian cancer occupies the leading place in the structure of mortality of women reproductive system cancer. Its frequency increases with age and reaches a peak at 75–80 years. Ovarian cancer is considered as a prolonged chronic disease with frequent relapses, followed by full or partial remission. The patient, achieved complete remission after chemotherapy treatment first line with the inclusion of preparations of platinum and have a relapse occurred earlier than 6 months, is the group with the platinum-resistant ovarian cancer (PROC). The correct choice of drugs for palliative therapy resistant ovarian cancer helps to minimize the symptoms of the disease, and complications of chemotherapy, as well as to ensure a good quality of life of patients.

**Materials and methods.** We examined 50 elderly patients with PROC. First group (n=25) received palliative chemotherapy (docetaxel, irinotecan, carboplatin, cisplatin). Second group (n=25) received palliative hormonal therapy (tamoxifen). Assessment of the quality of life was done on questionnaire EORTC QLQ-C30.

**Results.** The level of response to palliative monochemotherapy was less than 28%. In the first group: time to progression — 6 months, survival median — 10 months. In the first group was registered haematological (64%) and nonhematological toxicity (36%). In the second group: time to progression — 4 months, survival median — 9 months, hematological and nonhematological manifestations were not registered. According to the survey questionnaire EORTC QLQ-C30 indicators of physical activity, “social functioning” were higher in group II. “Cognitive functioning” and the interest was equally low in both groups. “Financial difficulties” in patients of group I were 3 times as much than in group I.

**Conclusions.** Our study confirmed that the quality of life is most important criterion in elderly patients than the achievement of a better clinical effect by the appointment of a number of chemotherapy courses.

**Key words:** platinum-resistant ovarian cancer, elderly patients, palliative treatment.

#### Введение

В настоящее время рак яичников по-прежнему занимает ведущее место в структуре смертности от онкогинекологиче-

ских заболеваний. Рак яичников, как правило, развивается у женщин в постменопаузальном периоде, наиболее часто в интервале от 50 до 75 лет. Его частота увеличива-

ется с возрастом и достигает пика в 75–80 лет. Несмотря на то, что в последние годы значительно расширились возможности терапевтического лечения за счет появления



новых цитостатических препаратов и более частого использования таргетной терапии, уровень заболеваемости раком яичников остается стабильно высоким [3; 7]. Новейшие достижения в химиотерапии и хирургии способствуют улучшению общей выживаемости больных. Однако использование современных мощных цитостатических препаратов сопряжено с развитием частых побочных реакций и осложнений химиотерапии, что значительно ухудшает качество жизни больных на фоне проведения специального лечения и повышает риск смерти не от прогрессирования заболевания, а от осложнений химиотерапии, особенно у пожилых больных [2; 3; 7; 10; 11].

Многие онкологи рассматривают рак яичников как длительное хроническое заболевание с частыми рецидивами, следующими за полными или частичными ремиссиями. Именно поэтому основным правилом лечения рака яичников остается назначение комбинированной полихимиотерапии с включением препаратов с оптимальным соотношением эффективности и безопасности [6; 7].

«Идеальный» цитостатический препарат должен отвечать следующим обязательным критериям:

- 1) эффективность, которая проявлялась бы по меньшей мере стабилизацией болезни;
- 2) управляемая и некумулятивная токсичность;
- 3) отсутствие перекрестной токсичности, в частности с препаратами платины;
- 4) профиль переносимости и удобство применения, которые обеспечивали бы минимальное влияние на образ жизни пациенток с рецидивирующим раком яичников [5].

Согласно существующим европейским и мировым стандартам лечения рака яичников, оптимальной схемой химиотерапевтического лечения

первой линии является комбинация «паклитаксел+препарат платины», ранее называемая «золотым стандартом» лечения рака яичников. В качестве препарата платины чаще всего химиотерапевты назначают карбоплатин, в меньшей степени — цисплатин [4–6; 9; 12]. Пациентки, у которых был ответ на первичную терапию «паклитаксел + препарат платины» и случился рецидив через 6 мес. и более после окончания терапии, относятся к платиночувствительной группе. Они имеют определенную вероятность ответа на терапию второй линии другими препаратами и, как правило, большую общую продолжительность жизни. Больные, достигшие полной ремиссии после проведения курсов химиотерапии первой линии с включением препаратов платины и у которых рецидив наступил ранее чем через 6 мес., входят в группу с резистентным раком яичников. Пациентки, у которых не было отмечено эффекта от проведения первой линии химиотерапии с включением производных платины, а также пациентки, у которых отмечено прогрессирование заболевания на фоне химиотерапии первой линии, относятся к группе рефрактерного рака яичников [5–7; 14].

Лечение резистентного рака яичников является камнем преткновения химиотерапевтов уже не один год. Правильный выбор препаратов второй линии терапии резистентного рака яичников помогает минимизировать симптомы заболевания и осложнения химиотерапии, а также обеспечить хорошее качество жизни пациенток, особенно с учетом возраста больных и наличия сопутствующей патологии [6; 10]. Как известно, пожилые пациенты имеют пониженную толерантность к цитостатикам и одновременно высокую частоту осложнений и побочных реакций химиотерапии. Напри-

мер, известно, что пожилые люди употребляют мало жидкости, особенно когда плохо себя чувствуют, что сопряжено с низкой толерантностью к дегидратации. Таким образом, при назначении им производных платины, особенно цисплатина, необходимо значительно увеличить объем регидратации, что при этом может привести к осложнениям со стороны сердечно-сосудистой системы. Риск развития непереносимой кардиальной или неврологической токсичности, а также риск смерти от них у пожилых пациенток выше, чем у молодых [1; 8; 10; 13]. В связи со всеми упомянутыми факторами ведение пожилых пациенток с платинорезистентным раком яичников должно быть, в первую очередь, индивидуализировано.

#### Материалы и методы исследования

Для определения оптимальной тактики ведения пожилых больных с платинорезистентным раком яичников мы обследовали 50 пациенток. Средний возраст больных составил 75 лет. Все пациентки находились под наблюдением и на лечении в Одесском областном онкологическом диспансере в период с 2009 по 2012 гг. Диагноз — рак яичников — был верифицирован на основании проведенного гистологического и иммуногистохимического исследования. Оценка эффекта лечения проводилась после каждого 2-го курса химиотерапии в объеме КТ-ОМТ, СА-125 и обязательное цитологическое исследование. Пациентки были распределены в две группы по 25 человек. Первая группа — больные с платинорезистентным раком яичников, у которых не был зарегистрирован объективный ответ от химиотерапии второй линии и была назначена химиотерапия третьей линии в паллиативном режиме. Вторая группа — пациентки с платино-



резистентным раком яичников, у которых не был зарегистрирован объективный ответ от химиотерапии второй линии и была назначена паллиативная гормонотерапия. В качестве химиотерапии второй линии пациенткам вводили ранее до начала наблюдения цитостатики в монорежиме (топотекан, гемзар, пероральный этопозид, липосомальный доксорубин, оксалиплатин). В свете представлений о раке яичников как о хронически рецидивирующем, длительно текущем заболевании, топотекан, назначаемый во второй линии терапии, способен значительно увеличить бесплатиновый промежуток, что позволяет повысить в дальнейшем эффективность платиновой реиндукции. Оптимизации последующей реиндукции способствует и отсутствие перекрестной резистентности топотекана к препаратам платины и паклитакселу [12; 13]. В качестве химиотерапии третьей линии пациенткам вводили в монорежиме цитостатики (доцетаксел, иринотекан, карбоплатин, цисплатин), ранее не использованные в качестве второй линии [5; 6]. Для оценки качества жизни и изучения взаимосвязи между изменениями в физическом здоровье и качестве жизни пациенткам обеих групп было предложено заполнить опросник EORTC QLQ-C30 [7; 10]. Пациентки первой и второй групп заполняли опросник EORTC QLQ-C30 одновременно через один и тот же промежуток времени, соответствующий двум курсам монокимиотерапии. Опросник EORTC QLQ-C30 включает 30 вопросов и состоит из 5 функциональных шкал: физическое функционирование (PF), ролевое функционирование (RF), эмоциональное функционирование (EF), когнитивное функционирование (CF), социальное функционирование (SF); 3 шкал симптоматики: слабость (FA), тошнота/рвота (NV) и

боль (PA); шкалы общего качества жизни (QL); 6 одиночных пунктов: одышка (DY), нарушение сна (SL), анорексия (AP), констипация (CO), диарея (DI), финансовые затруднения (FI). Высокие значения функциональных шкал отражают высокий/здоровый уровень функционирования, в то время как высокие значения симптоматических шкал показывают, насколько выражены клинические симптомы рака. Для математической обработки полученных данных использовалось счетное руководство Scoring manual EORTC.

### Результаты исследования и их обсуждение

Уровень ответа на паллиативную монокимиотерапию у пациенток первой группы составил 28 %, при этом средняя продолжительность времени до прогрессирования — 6 мес., а медиана выживаемости — 10 мес. Что касается безопасности, то в первой группе была зарегистрирована как гематологическая, так и негематологическая токсичность у 64 и 36 % пациенток соответственно. Основными проявлениями гематологической токсичности на фоне паллиативной химиотерапии были: нейтропения III–IV степени и анемия II–III степени, тромбоцитопения I степени, особенно у пациенток, которым проводили химиотерапию доцетакселом и карбоплатином. Негематологическая токсичность в первой группе проявлялась в основном нейротоксичностью II–III степени у 72 % пациенток, принимающих доцетаксел, цисплатин или карбоплатин. Кардиотоксичность I и II степени была зарегистрирована у 16 и 8 % больных первой группы соответственно на фоне проведения монокимиотерапии доцетакселом и цисплатином, что, с одной стороны, связано с непосредственным токсическим влиянием цитостатика на миокард, а с дру-

гой — является следствием увеличения преднагрузки на фоне обязательной пре- и постгидратации при введении цисплатина. Нефротоксичность I и II степени была зарегистрирована у 28 и 12 % больных первой группы соответственно на фоне проведения монокимиотерапии карбоплатином и цисплатином. Токсический энтероколит I степени был зарегистрирован у 8 % больных первой группы на фоне проведения монокимиотерапии иринотеканом. Одна пациентка 76 лет умерла на фоне нарастающих явлений гематологической (нейтропения IV степени) и негематологической нефротоксичности, что составило 4 %.

Пациенткам второй группы в качестве метода выбора паллиативной терапии была назначена гормонотерапия антиэстрогенами (тамоксифен по 20 мг в сутки *per os*) на фоне адекватного поддерживающего ухода. Распределение пациенток по группам не зависело от тяжести состояния, степени распространенности злокачественного процесса, предположительного эффекта на последующую терапию, наличия или отсутствия сопутствующей патологии, а также от желания самой больной, т. е. отказа от последующих курсов химиотерапии. Средняя продолжительность времени до прогрессирования у пациенток второй группы составила 4 мес., а медиана общей выживаемости — 9 мес. Гематологические и негематологические проявления у пациенток второй группы не были зарегистрированы в виду того, что им не назначали курсы химиотерапии.

При оценке качества жизни пожилых больных с платинорезистентным раком яичников на фоне различных видов паллиативного лечения нами были выявлены изменения, представленные в табл. 1.



Таблица 1

## Показатели опросника EORTC QLQ-C30

EORTC QLQ-C30	Первая группа	Вторая группа	p
Общее состояние здоровья	40,3±1,6	44,2±1,6	>0,05
Физическое функционирование	41,1±1,4	52,8±2,2	<0,05
Ролевое функционирование	44,4±1,9	51,3±2,7	<0,05
Эмоциональное функционирование	66,0±2,1	70,8±2,6	>0,05
Познавательное функционирование	7,4±1,9	7,2±3,3	>0,05
Социальное функционирование	38,5±1,3	50,0±3,1	>0,05
Усталость	54,4±2,6	54,7±2,4	>0,05
Тошнота/рвота	36,25±0,30	7,7±0,6	<0,05
Боль	57,7±3,3	75,0±4,1	<0,05
Одышка	33,3±2,3	33,3±2,2	>0,05
Бессонница	33,3±1,2	38,5±1,3	<0,05
Снижение аппетита	44,4±2,3	25,6±1,4	<0,05
Запор	38,9±2,7	30,8±1,8	<0,05
Диарея	7,7±0,2	2,8±0,1	<0,05
Финансовые трудности	72,2±4,1	24,1±0,7	<0,05

По результатам анкетирования опросника EORTC QLQ-C30, показатели физической активности, т. е. возможность заниматься повседневными делами, были выше во второй группе пациенток, которые не принимали третью линию химиотерапии. Показатель «Социальное функционирование» также оказался выше во второй группе больных. «Познавательное функционирование», отвечающее за концентрацию внимания, интерес к окружающему, были одинаково низкими как в первой группе, так и во второй. Среди симптомов автоматических шкал значительное увеличение выявлено по шкале «Боль» во второй группе 75,0±4,1, меньшее — в первой группе 57,7±3,3. По шкале «Усталость» значительных изменений в двух группах не наблюдалось. «Тошнота/рвота» и «Снижение аппетита» в 2 раза чаще наблюдались в первой группе. «Финансовые затруднения» у пациентов первой группы были в 3 раза больше по сравнению со второй группой. Показатели заключительных пунктов опросника EORTC QLQ-C30 «Общее состояние здоровья» и «Качест-

во жизни» были выше у пациентов второй группы.

## Выводы

Выбор тактики ведения пожилой пациентки с платино-резистентным раком яичников зависит от множества факторов и может заключаться в проведении 8–10 курсов химиотерапии с последовательной сменой цитостатика или паллиативной гормонотерапии. Независимо от изначально выбранной схемы, после 2–4 циклов химиотерапии необходимо определить, приносит ли она пользу пациентке. В случае первичного прогрессирования опухоли после последовательного применения двух схем химиотерапии без признаков клинической пользы вероятность эффективности дальнейшего лечения ниже. При этом назначение последующих курсов химиотерапии сопряжено с увеличением процента гематологической и негематологической токсичности, а также появления риска смерти не от прогрессирования заболевания, а от данной токсичности. Принятие решения относительно поддерживающего ухода, назначения

дополнительной терапии или участия в клиническом исследовании должно быть хорошо обдуманно и максимально индивидуализировано. В конечном итоге паллиативная терапия платинорезистентного рака яичников у пожилых пациентов должна быть терапией «спасения» — эффективной, но минимально токсичной и не ухудшающей качество жизни больных. Проведенное нами исследование подтвердило, что качество жизни является вторым по значимости критерием оценки результатов противоопухолевой терапии после выживаемости и является более важным у пожилых пациентов, чем достижение лучшего клинического эффекта путем назначения бесконечного количества курсов химиотерапии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Химиогормонотерапия в комбинированном лечении распространенного рака яичников / Г. В. Бондарь, Н. Ю. Лисовская, О. В. Кайряк [и др.] // Проблемы сучасної медичної науки та освіти. — 2009. — № 2. — С. 33–35.
2. Клиническая онкогинекология : рук. для врачей / К. И. Жордания [и др.] ; под ред. В. П. Козаченко. — М. : Медицина, 2005.
3. Максимов С. Я. Таргетная терапия при раке яичников / С. Я. Максимов, К. Д. Гусейнов // Практическая онкология. — 2010. — Т. 11, № 4. — С. 267–273.
4. Новикова Е. Г. Неoadъювантная химиотерапия при злокачественных опухолях яичников: «за» и «против» / Е. Г. Новикова, И. А. Корнеева // Современная онкология. — 2003. — № 5. — С. 11–17.
5. Переводчикова Н. И. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Н. И. Переводчикова. — М. : Практ. медицина, 2011.
6. Свинцицкий В. С. Злоякісні пухлини яєчника: оптимізація комплексного лікування / В. С. Свинцицкий, Л. І. Воробйова // Онкологія. — 2012. — Т. 1, № 12. — С. 52–56.
7. Урманчеева А. Ф. Практическая онкогинекология : избранные лекции / А. Ф. Урманчеева, С. А. Тюляндин, В. М. Моисеенко // Центр ТОММ. — СПб., 2008.
8. Estrogen receptor alpha expression in ovarian cancer predicts longer overall survival / A. Halon, V. Materna, M. Drag-Zalesinska [et al.] // Patholo-



gy Oncology Research. – 2011. – Vol. 3, N 17.

9. Evaluation of new platinum-based treatment regimens in advanced-stage ovarian cancer: a phase III Trial of the Gynecologic Cancer Intergroup / M. A. Bookman, M. F. Brady, W. P. McGuire [et al.] // J. Clinical Oncology. – 2009. – N 27.

10. ESMO Handbook of cancer in the senior patient / D. Schrijvers, M. Aapro, B. Zakotnik [et al.] // Informa healthcare. – N. Y.; L., 2010.

11. Дусаи Ф. Дж. Клиническая онкогинекология / Ф. Дж. Дусаи, У. Крисман. – М. : Практ. медицина, – 2012.

12. Retrospective analysis of carboplatin and paclitaxel as initial second-line therapy for recurrent epithelial Ovarian carcinoma: Application forward a dynamic disease state model of ovarian cancer / S. Dison, M. Hensley, E. Poynton [et al.] // J. Clin Oncology. – 2002. – N 20. – P. 1238–1247.

13. Jelovac D. Recent progress in the diagnosis and treatment of ovarian cancer / D. Jelovac, D. K. Armstrong // CA Cancer J Clin. – 2011. – N 61 (3). – P. 183–203.

14. Pegylated liposomal Doxorubicin and Carboplatin compared with Paclitaxel and Carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse / E. Pujade-Lauraine, U. Wagner, E. Aavall-Lundqvist [et al.] // Clin Oncol. – 2010. – N 28. – P. 3323–3329.

## REFERENCES

1. Bondar G.V., Lysovskaya N.Yu., Kaiyrak O.V. et al. Chemotherapy and hormonal therapy of advanced ovarian cancer. *Problems of modern medical science and education* 2009; 2: 33-35.

2. Zhordanya K.I., Kozachenko V.P. et al. Clinical oncogynecology. Guidance for doctors. M., Medicine, 2005.

3. Maximov S.Ya., Guseynov K.D. Target therapy of ovarian cancer. *Practical oncology* 2010; 11 (4): 267-273

4. Novikova E.G., Korneeva I.A. Neoadjuvant chemotherapy in malignant tumors of ovarian: "pros" and "cons". *Modern Oncology* 2003; 5: 11-17.

5. Perevodchikova N.I. Chemotherapy guide of malignant tumors. M: Practical medicine, 2011.

6. Svyntsytskiy V.S., Vorobyeva L.I. Malignant ovarian tumors: optimization of complex treatment. *Clinical Oncology* 2012; 12 (1): 52-56.

7. Urmancheeva A.F., Kutusheva G.F. Diagnostic and treatment of ovarian cancer: guide for physicians. SPb, 2001. 48 p.

8. Halon A., Materna V., Drag-Zalesinska M. et al. Estrogen receptor alpha expression in ovarian cancer predicts longer overall survival. *Pathology Oncology Research* 2011; 17: 3.

9. Bookman M.A., Brady M.F., McGuire W. et al. Evaluation of new platinum-based treatment regimens in advanced-stage ovarian cancer: a phase III Trial of the Gynecologic Cancer Intergroup. *J. Clinical Oncology* 2009; 27.

10. Schrijvers D., Aapro M., Zakotnik B. et al. ESMO Handbook of cancer in the senior patient — Informa healthcare. New York-London, 2010.

11. Disay F.Zh., Crisman U. Clinical oncogynecology. Moscow, Practical medicine, 2011.

12. Dison S., Hensley M., Poynton E. et al. Retrospective analysis of carboplatin and paclitaxel as initial second line therapy for recurrent epithelial Ovarian carcinoma: Application forward a dynamic disease state model of ovarian cancer. *J. Clin Oncology* 2002; 20: 1238-1247.

13. Jelovac D., Armstrong D.K. Recent progress in the diagnosis and treatment of ovarian cancer. *CA Cancer J Clin.* 2011; 61 (3): 183-203.

14. Pujade-Lauraine E., Wagner U., Aavall-Lundqvist E. et al. Pegylated liposomal Doxorubicin and Carboplatin compared with Paclitaxel and Carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *Clin Oncol.* 2010; 28: 3323-3329.

Поступила 10.09.2013

УДК 616.124.2-007.61-073.432.19:[616.12-008.331.1

О. І. Кадикова

## СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ МІОКАРДА ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

УДК 616.124.2-007.61-073.432.19:[616.12-008.331.1

О. И. Кадыкова

### СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

Статья посвящена оценке структурно-функциональных изменений миокарда и типа диастолической функции левого желудочка у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа. Обследовано 105 больных с артериальной гипертензией, которые были поделены на группы в зависимости от наличия сахарного диабета 2 типа. Контрольную группу составили 25 практически здоровых людей. Всем больным было проведено эхокардиографическое обследование. По данным эхокардиографии, у больных при сочетании артериальной гипертензии и сахарного диабета 2 типа отмечается увеличение массы миокарда левого желудочка на 10,2 % и толщины задней стенки левого желудочка на 2,7 %. У больных артериальной гипертензией с сахарным диабетом 2 типа отмечается рост частоты диастолической дисфункции по 2 типу (нарушение релаксации) на 37,3 %.

**Ключевые слова:** диастолическая дисфункция, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа.

