

# Комплексне лікування хворих на злоякісні пухлини яєчника



В.С. Свінцицький

Продовження. Початок в № 1/2013

## Вплив НАХТ на безпосередні та віддалені результати лікування хворих із занедбаними формами ЗПЯ

Одним із підходів у лікуванні пацієнток із занедбаними формами ЗПЯ є проведення НАХТ, яка дозволяє уповільнити темпи накопичення рідини у разі асцити та плевриту, збільшити резектабельність пухлини завдяки її редукції, підвищити радикальність хірургічного втручання, покращити суб'єктивний стан і якість життя хворих. НАХТ у таких випадках є альтернативою ПЦРО і створює умови для хірургічного втручання у первинних хворих з неоперабельними пухлинами, тобто для проведення ПЦРО.

Для оптимізації методик НАХТ та шляхів її введення у лікуванні хворих на серозні ЕЗПЯ проаналізовано безпосередні та віддалені результати терапії, досліджено лікувальний патоморфоз після її проведення (табл. 4). Такий аналіз дозволив встановити не лише ступінь антибластомного впливу НАХТ на пухлину, а й чутливість її до цитостатиків та прогноз захворювання.

Спосіб НАХТ	Схема ХТ	Кількість хворих, n	Відносний обсяг резидуальної паренхіми, %
Внутрішньовенна	Платиновмісна	89	38,8±7,7
Комбінована (в/в + е/а)	Платиновмісна	38	19,1±6,3*
	Платинотаксановмісна	21	15,2±6,1*
Контроль		35 (тільки операція)	46,5±6,7

Примітка: \* p<0,05 порівняно з відповідним показником у хворих контрольної групи.

Так, за в/в НАХТ простежується тенденція зменшення до 38,8±7,7% вмісту резидуальної паренхіми в пухлинах порівняно з контролем (46,5±6,7%; p>0,05); вищі показники патоморфозу серозних ЕЗПЯ під впливом цитостатиків спостерігались у хворих, яким проводилася комбінована НАХТ платиновмісними (19,1±6,3%) та платинотаксановмісними схемами (15,2±6,1%), порівняно з внутрішньовенним введенням (p<0,05).

Отримані дані свідчать про значну ефективність НАХТ у лікуванні хворих на серозні ЕЗПЯ, особливо за комбінованого введення цитостатиків: кількість хворих, які прожили без рецидивів 12-36 міс, значно більша в разі застосування комбінованої НАХТ, ніж у контролі та в групі, де проводилася в/в ПХТ (табл. 5).

Тривалість спостереження, міс	Контрольна група (без НАХТ)	Спосіб введення цитостатиків	
		в/в	комбінований
12	42,1±3,6	50,7±3,4	80,1±3,4
24	30,5±5,7	42,5±4,7	67,5±5,7
36	10,2±5,3	15,2±5,4	41,2±5,1

У 857 хворих на ЗПЯ II-IV стадії (II група), у яких через розповсюдженість пухлинного процесу було неможливим проведення ПЦРО, першим етапом лікування стало проведення неoad'ювантною ПХТ, після якої виконували ПЦРО, а потім проводили ад'ювантну ПХТ. Проведення НАХТ у цій групі хворих дозволило на 9% частіше виконувати оптимальні ЦРО, незважаючи на те що пухлинний процес у них був більш розповсюдженим порівняно з таким у хворих I групи.

Проміжні оптимальні комбіновані хірургічні втручання виконані у 121 (47,6%) хворої на ЗПЯ, в основному за рахунок ОЕ (79 (31,0%) пацієнток), резекція ураженої кишки – у 105 (41,5%) жінок, ТПЕ – у 93 (36,5%), субоптимальні операції – у 90 (35,3%), неоптимальні – у 44 (17,3%) хворих (p<0,05). Резекція пухлини з ураженими сусідніми органами дала можливість виконати оптимальні ПЦРО у 52 (41,3%) хворих, тобто на 31,4%

частіше, ніж за виконання стандартних операцій (9,9%) (p<0,05).

Із 475 хворих контрольної групи, яким були проведені проміжні стандартні операції, рецидиви виникли у 227 (47,8%); після 255 комбінованих операцій – у 102 (40,0%) пацієнток, після 73 розширених – у 30 (41,1%). Після паліативних ПЦРО у 47 (87,0%) з 54 хворих спостерігалася прогресування захворювання. Слід зазначити, що частота рецидивів у перші 2 роки після проміжних стандартних оптимальних операцій становила 29,7%, субоптимальних стандартних – 43,1%; після неоптимальних стандартних у 83,5% пацієнток спостерігалася прогресування захворювання (p<0,05).

Отримані результати свідчать, що виконання агресивних хірургічних втручань є перспективним і може забезпечити покращення віддалених результатів лікування хворих із занедбаними формами ЗПЯ, які були неоперабельними до початку лікування.

Безрецидивний період у цього контингенту хворих після проведеної НАХТ та ПЦРО збільшився в середньому на 5,5 міс порівняно з таким у хворих, у яких не проводилася НАХТ, і становив відповідно 12,8±2,4 та 7,3±2,1 міс (p<0,05). Отримані результати підтверджують той факт, що пацієнтки із занедбаними формами ЗПЯ, особливо із занедбаними ЕЗПЯ та несприятливим прогнозом до початку лікування, після проведення НАХТ та ПЦРО мають перспективи подальшого більш сприятливого перебігу захворювання. Це дає підстави до широкого застосування неoad'ювантних методів у лікуванні.

Проведений аналіз 5-річної загальної виживаності хворих I групи показав, що її значення становило 27,9% за медіаною виживаності 34,9 міс. Виявлена значна варіабельність показників виживаності після комбінованого лікування залежно від стадії хвороби, гістологічного типу пухлини, радикальності виконаних первинних циторедуктивних хірургічних втручань. Так, серед хворих на ЗПЯ ІВ-С стадії після комбінованого лікування 5-річний період пережили 45,6% хворих, ІІІ стадії – 26,0% (p<0,05).

Отримані вірогідні дані, які свідчать, що проведення хворим із занедбаними формами ЗПЯ комбінованої платинотаксановмісної АХТ після оптимальної ПЦРО дає можливість досягти 5-річної виживаності в 42,3% випадків, після неоптимальної ПЦРО і платинотаксановмісної ХТ – у 15,8%, а при проведенні в/в ХТ – лише в 9,9% випадків (p<0,05).

## Лікування хворих з рецидивами ЗПЯ

Проблема лікування хворих на ЗПЯ з рецидивами залишається однією з найскладніших в онкогінекології. Це обумовлено значним розповсюдженням пухлинного процесу, ускладненнями первинного лікування, наявністю пухлинної інтоксикації.

Нами проаналізовано медичні карти амбулаторних хворих (форма 025/0) та медичні карти стаціонарних хворих (форма 003/0) із рецидивами занедбаних форм ЗПЯ (n=461), вивчені зміни рівнів пухлинних маркерів, результати трансабдомінальної і трансвагінальної сонографії в динаміці спостереження, безпосередні та віддалені результати лікування. Хворих на ЗПЯ з рецидивами розділено на 2 групи залежно від методу лікування.

Таблиця 6. Розподіл рецидивів за класифікацією (Burke T.W. et al., 2000) у хворих із занедбаними формами ЗПЯ

Тип рецидиву	Кількість хворих (n=461)					
	1-ша група		2-га група		разом	
	n	%	n	%	n	%
Термін виникнення рецидиву, міс						
Ранній (<12 міс)	13	12,1	127	36,0	140	30,4
Пізній (≥12 міс)	95	87,9	226	64,0	321	69,6
Локалізація рецидиву						
Ендоабдомінальний	63	58,3	284	80,5	347	75,3
Заочеревинний	18	16,7	37	10,5	55	11,9
Змішаний	27	25,0	32	9,0	59	12,8
Разом	108	100,0	353	100,0	461	100,0

У таблиці 6 представлена класифікація рецидивів за терміном виникнення і локалізацією (T.W. Burke et al., 2000).

До 1-ї групи увійшли 108 (23,4%) хворих із рецидивами, яким проводилося комбіноване лікування, що включало виконання повторної ЦРО з метою максимального видалення рецидивної пухлини та ХТ 2-ї лінії; до 2-ї – 353 (76,6%) пацієнтки, у яких через генералізацію пухлинного процесу проводили тільки ХТ. Середній вік пацієнток становив 59,2±3,3 року. Найчастіше в обох групах мали місце рецидиви абдомінального та змішаного типів, кількість пізніх рецидивів у 2,3 раза перевищувала кількість ранніх. Враховуючи різноманітність локалізації і розповсюдженість метастазів по парієтальній і вісцеральній очеревині та діафрагмі, визначені ультразвукові характеристики абсолютних і відносних сонографічних ознак неоперабельності хворих з рецидивами ЗПЯ для планування лікування, ігнорування яких не дозволяє адекватно спланувати терапевтичний процес і часто призводить до експлоративних лапаротомій.

За деякими непрямыми ознаками під час сонографії діагностували вrostання рецидивної пухлини в кишку (щільні злуки, відсутність перистальтики, деформація стінки кишки за рахунок новоутворення). У разі деформації стінки сечового міхура, недостатнього його наповнення, а також за наявності пієлоектазії чи гідронефрозу за сонографічними даними діагностували пухлинну інфільтрацію міхурово-маткової клітковини та можливе проростання пухлини в сечовий міхур. Для уточнення діагнозу та встановлення розповсюдженості пухлини, особливо якщо хворій планувалася повторна ЦРО, сонографічне дослідження доповнювали комп'ютерною томографією, а за показаннями – магнітно-резонансною томографією для підвищення інформативності передопераційного обстеження. Слід зауважити, що ультразвукове дослідження (УЗД) як найбільш доступний метод має бути обов'язковим у рамках моніторингу хворих на ЗПЯ.

Характер і частота рецидивів у хворих на ЕЗПЯ у випадку проведення повторної ЦРО представлені в таблиці 7.

Таблиця 7. Характер і частота рецидивів у хворих на ЕЗПЯ, виявлених під час повторних ЦРО

Локалізація та характер рецидивної пухлини	Частота рецидивів, n (%)
Імплантаційні пухлини на серозних оболонках, жирових підвісках та брижі кишечника	33 (30,5)
Рецидивна пухлина із залученням у пухлинний конгломерат товстого кишечника, сечового міхура, піхви	29 (26,9)
Поодинокі солідні пухлини	19 (17,6)
Рецидиви в ділянці троакарних та післяопераційних ран	4 (3,7)
Рецидив пухлини із залученням піхви та прямої кишки	8 (7,4)

Ознаки рецидивного процесу виявлені у 108 хворих на ЕЗПЯ, з них у 93 (86,1%) жінок рецидиви локалізувались у малому тазі. Найчастіше спостерігались імплантаційні пухлини на серозних оболонках, жирових підвісках товстого та брижі тонкого кишечника (30,5% випадків) і рецидивні пухлини із залученням у пухлинний конгломерат товстого кишечника, сечового міхура, піхви (26,9%). Порівняльний аналіз клінічних даних та результатів УЗД з трансвагінальним і трансабдомінальним скануванням дозволив визначити ультразвукові ознаки рецидиву хвороби.

За допомогою ретроспективного аналізу даних сонографічного дослідження черевної порожнини, заочеревинного простору і малого таза у 353 пацієнток із рецидивами ЗПЯ визначені сонографічні критерії ефективності лікування цієї категорії хворих. Динамічний сонографічний контроль ефективності лікування хворих з рецидивами здійснювали після кожного 2 курсів цитостатичної терапії, а за необхідності – після кожного курсу. Встановлено, що в 173 (49%) пацієнток із рецидивами ЗПЯ після проведеного лікування зменшився розмір

Продовження на стор. 34.

# Комплексне лікування хворих на злоякісні пухлини яєчника

Продовження. Початок на стор. 33.

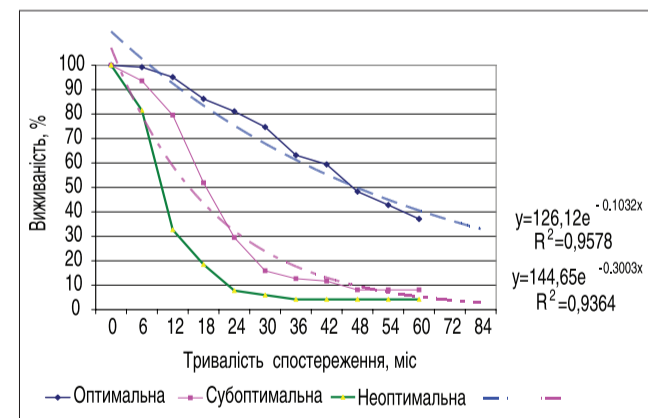
пухлини на 15-30%, у 48 (13,6%) – більш ніж у 2 рази, контури пухлинних утворень змінювалися від розмитих до чіткіших, зникала або зменшувалася кількість вільної рідини в черевній порожнині і плевральних синусах.

Узагальнюючи результати проведених клініко-сонографічних звітів, можна констатувати, що подібні комплексні дослідження значно розширюють існуючі уявлення про можливості сонографічного методу не лише для уточнюючої діагностики локалізації рецидивів ЗПЯ, а й для оцінки ефективності лікування таких хворих. Погляди онкологів щодо хірургічних втручань у разі рецидивів ЗПЯ неоднозначні. Є дані, які свідчать, що за умови виконання ПЦРО статистично вірогідно збільшується виживаність хворих з рецидивами ЗПЯ (V. Benigno, 2010; L. Gortzak-Uzan, 2010); натомість дослідженнями М.Е. Potteret і співавт. (1991) та S. Kehoe і співавт. (1996) не підтверджена ефективність комбінованого лікування рецидивів.

Аналіз частоти виникнення рецидивів з урахуванням віку хворих та гістологічного типу пухлини показав, що найчастіше рецидиви виникали у хворих із занедбанними формами ЕЗПЯ віком 40-59 років (53,8%), рідше – у хворих віком до 19 (2,6%) і понад 70 років (6,9%). Частота рецидивів була вищою у пацієнок з ЕЗПЯ, ніж у осіб з пухлинами іншого гістогенезу (75,1% – ЕЗПЯ, 3,5% – ПССТ, 3,9% – герміногенні пухлини). Аналіз результатів повторних циторедуктивних втручань показав, що зі 108 хворих із рецидивами ЗПЯ лише у 20 (18,5%) пацієнок були виконані оптимальні ЦРО, у 23 (21,3%) – субоптимальні, у 65 (60,2%) – неоптимальні; тобто у більшості випадків проведені неоптимальні операції (табл. 8).

Тип операції	Кількість хворих, n (%)	Медіана виживаності, міс	Тривалість спостереження, міс	Середній вік, років
Оптимальна	20 (18,5)	38,3	65,5	47,6±2,9 (25-76)
Субоптимальна	23 (21,3)	13,7	28,1	55,7±2,5 (32-79)
Неоптимальна	65 (60,2)	10,3	13,6	51,1±1,6 (19-77)

Оптимальність ЦРО забезпечило виконання ОЕ, резекції товстого або тонкого кишечника, тазової перитонеотомії I або II типу. Медіана виживаності була значно більша (38,3 міс) у хворих після оптимальних повторних ЦРО порівняно з такою у пацієнок на після субоптимальних (13,7 міс) або неоптимальних (10,3 міс) втручань. Криві виживаності (рис. 5) залежно від радикальності повторних ЦРО значно відрізняються: найвища виживаність спостерігалася у хворих після оптимальних операцій.



У хворих на ЗПЯ з рецидивами I-ї групи тривалість збереження ефекту лікування залежала від типу оперативного втручання і становила 14,3-21,6 міс після оптимальної, 9,9-12,9 міс після субоптимальної, 7,4-9,3 міс після неоптимальної операції. У хворих 2-ї групи цей показник залежав від стадії пухлинного процесу: об'єктивна і клінічна відповіді пухлини на ПХТ були значно нижчі у хворих на ЗПЯ IV стадії порівняно з такими у пацієнок із ЗПЯ III стадії. Найбільш інформативним був показник прогресування хвороби на тлі лікування, що спостерігалася у 54,8% хворих на ЗПЯ IV стадії і лише у 10,3% пацієнок із захворюванням III стадії. Різниця були й інші показники: у випадку рецидиву у хворих

на ЗПЯ III стадії повна регресія пухлини досягнута в 24,2% випадків, часткова регресія – 27,6%, стабілізація процесу відбулася в 37,9% хворих; натомість у разі рецидиву ЗПЯ IV стадії – відповідно в 16,1; 9,7; 19,4% випадків (p<0,05).

Слід зазначити, що у 21 (19,4%) хворій зі 108 оперованих мали місце післяопераційні ускладнення. Найчастішими були вторинне заживлення рани (4,6%), серцево-судинні ускладнення (3,7%), кровотечі (3,7%). Такі ускладнення, як кишкова непрохідність і тромбоемболія гілок легеневої артерії, спостерігалися з однаковою частотою (по 2,8% випадків). Через 7-8 діб після оперативного лікування призначалися 5-6 курсів ПХТ.

Отже, отримані дані вказують, що повторні ЦРО можуть бути ефективними у значній кількості хворих з рецидивами ЗПЯ, проте для цього необхідний ретельний відбір пацієнок на основі комплексного обстеження органів черевної порожнини та заочеревинного простору з використанням ендоскопічних і променевих методів, а також визначення сонографічних критеріїв операбельності. Наявність декількох локалізацій рецидивних пухлин, асцити та/або плевриту, незважаючи на відносно задовільний стан хворих, є несприятливими прогностичними чинниками.

## Методика паліативного лікування хворих із занедбанними формами ЗПЯ

Актуальною проблемою онкогінекології є паліативне лікування хворих на ЗПЯ з метою поліпшення якості їх життя. Наводимо результати лікування 427 хворих із занедбанними формами ЗПЯ віком 17-79 років із застосуванням спеціальних методів у 230 (53,8%) хворих, паліативного лікування метастазів ЗПЯ у печінці у 155 (36,3%) жінок; не отримували спеціального лікування 33 (7,7%) пацієнтки. Термін спостереження за хворими становив від 7,4 до 23,6 міс.

Майже у 80% уперше виявлених хворих на ЕЗПЯ має місце занедбана форма захворювання, у т. ч. з метастатичним ураженням печінки (близько 10%). Основним методом лікування хворих на ЗПЯ з метастазами в печінці є 3-4 курси системної ХТ (цисплатин + циклофосфан або паклітаксел + цисплатин).

Оскільки виживаність таких хворих не перевищує 5-6 міс після встановлення діагнозу, нами удосконалена методика селективного введення оксаліплатину (50 мг/м<sup>2</sup>) в печінкову артерію. Всього у відділенні онкогінекології Національного інституту раку з 2000 до 2010 року було проліковано 155 хворих на ЕЗПЯ з метастазами в печінці. 111 хворим проводилася внутрішньовенна ПХТ за різними схемами (23 з них – оксаліплатином); 27 пацієнткам – внутрішньоартеріальна ХТ (з них 15 – оксаліплатином). Результати останньої показали вищу ефективність у разі застосування оксаліплатину – регресію пухлини після першого і другого

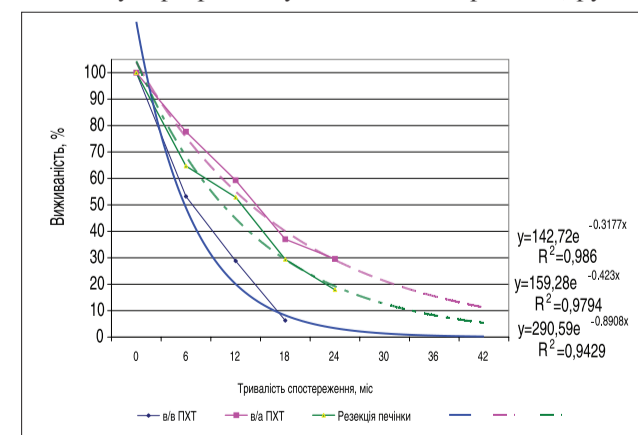


Рис. 6. Виживаність хворих на ЗПЯ з метастазами в печінці залежно від методу лікування

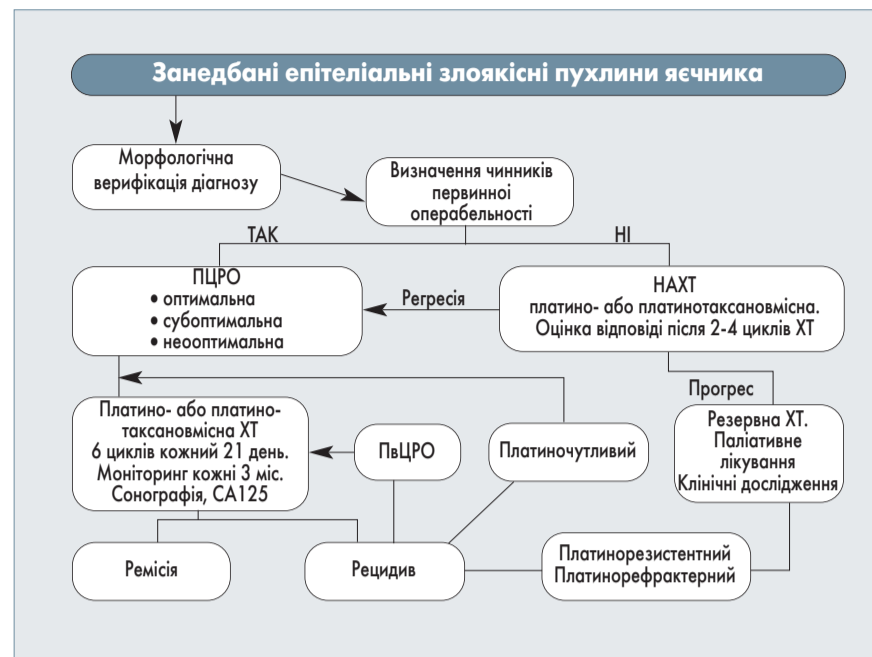


Рис. 7. Алгоритм лікування хворих із занедбаними формами ЕЗПЯ



Рис. 8. Алгоритм лікування хворих на пухлини строми статевого тяжа

введення препарату, ніж на тлі введення оксаліплатину внутрішньовенно. Проведені комп'ютерна томографія та УЗД печінки показали, що після внутрішньоартеріального введення оксаліплатину зменшувалася ступінь васкуляризації метастазів і розміри печінки, судинна система печінки ставала більш організованою.

Нами проведено аналіз виживаності цієї категорії хворих залежно від методу лікування. Показники 1-річної виживаності хворих на ЕЗПЯ з метастазами в печінці після внутрішньоартеріальної ХТ на 20% вищі, ніж у хворих, яким проводилася внутрішньовенна ХТ, і достовірно не відрізняються від аналогічних показників у хворих, яким була проведена резекція печінки (p>0,05; рис. 6).

Слід відзначити, що у хворих, яким проводилася внутрішньоартеріальна ХТ, метастази в печінці визнані нерезектабельними. Отже, внутрішньоартеріальна ХТ у хворих з метастазами в печінці дає можливість суттєво покращити ефективність лікування (безпосередні та віддалені результати), знизити системну токсичність оксаліплатину і підвищити концентрацію препарату, що надходить до метастазів, зменшивши у 1,5 раза разову та сумарну дози порівняно з внутрішньовенним введенням цитостатика.

Агресивні хірургічні втручання та лімфодисекції у хворих із занедбаними формами ЗПЯ позитивно впливають на віддалені результати лікування, частота виконання оптимальної ЦРО у 6 разів перевищує таку в групі хворих, яким проводилися стандартні операції. Максимальне видалення пухлини у хворих із занедбаними формами ЗПЯ незалежно від типу ПЦРО забезпечує кращі результати загальної виживаності. Відмова від виконання первинної циторедукції через розповсюдженість пухлинного процесу є необґрунтованою. Слід констатувати, що на сьогодні не існує такої схеми ХТ, що могла б компенсувати недоліки хірургічного втручання. Виживаність хворих з рецидивами ЗПЯ залежить від радикальності повторної циторедукції. Завдяки запровадженню нових технологій лікування хворих і нових схем ПХТ динаміка виживаності

хворих із занедбаними пухлинними процесами є позитивною.

### Висновки

1. Хворим на злоякісні пухлини яєчника IA стадії репродуктивного віку показане органозберігаюче лікування з метою збереження репродуктивної функції та запобігання післякастраційного синдрому; показники 5-річної виживаності за використання цього підходу не відрізняються від таких після виконання стандартних операцій (ПГЕ, ОЕ) і становлять 89,2±9,9 та 86,3±5,5% відповідно ( $p>0,05$ ).

2. Застосування розширених і комбінованих первинних циторедуктивних хірургічних втручань у хворих із занедбаними формами ЗПЯ збільшує кількість оптимальних операцій (резидуальна пухлина макроскопічно відсутня) з 9,9% (за виконання стандартних хірургічних втручань) до 59,3 та 41,3% відповідно ( $p<0,05$ ). Оптимальна ЦРО забезпечує 5-річну виживаність у 41,4±7,3% пацієнток, субоптимальна (резидуальна пухлина <1 см) – у 14,7±2,1%, неоптимальна (резидуальна пухлина >1 см) – у 7,5±4,3% хворих.

3. Використання ад'ювантної комбінованої (внутрішньовенної та внутрішньоочеревинної) платиновмісної ХТ після оптимальної ПЦРО у хворих із занедбаними формами ЗПЯ дозволяє досягти 5-річної виживаності у 37,8±2,9% хворих, тоді як застосування внутрішньовенної ХТ – у 29,2±2,3% пацієнток ( $p<0,05$ ).

4. Застосуванням комбінованої (внутрішньовенної та внутрішньоочеревинної) платиновмісної НАХТ у хворих із занедбаними формами ЗПЯ після оптимальних проміжних ЦРО досягається 3-річна безрецидивна виживаність у 41,2±5,1%, натомість у разі внутрішньовенної ХТ – у 15,2±5,4% пацієнток ( $p<0,05$ ).

5. У випадку виконання проміжних ЦРО у хворих із занедбаними формами ЗПЯ застосування тазової перитонектомії (видалення одним блоком пухлини яєчника, матки з придатками та очеревини таза з імплантативними метастазами) приводить до оптимальної циторедукції у 46,1% випадків, стандартних хірургічних втручань – у 19,2% ( $p<0,05$ ).

6. Оптимальні повторні ЦРО у хворих із рецидивами ЗПЯ підвищують 3-річну виживаність з 8,2±1,6 до 63,2±7,6%, 5-річну – з 5,5±2,1 до 37,1±7,4% порівняно із застосуванням тільки ХТ 2-ї лінії ( $p<0,05$ ).

### Практичні рекомендації

1. Рекомендують проводити хірургічне стадіювання пухлинного процесу для уточнення його розповсюженості та враховувати макроскопічні особливості пухлин, що є необхідною умовою для визначення тактики лікування хворих на ЗПЯ. Для характеристики початкових ЗПЯ доцільно використовувати такі ознаки: розмір пухлини (до 10 см), інтактну капсулу, високий ступінь диференціювання клітин, низьку щільність васкуляризації, відсутність полісерозиту.
2. У випадку хірургічного лікування хворих рекомендується враховувати критерії оптимальної ЦРО, якими є відсутність візуальних ознак залишкової пухлини в черевній порожнині, малому тазі та заочеревинному просторі; субоптимальної ЦРО – наявність залишкової пухлини до 1 см у найбільшому вимірі; неоптимальної ЦРО – наявність залишкової пухлини >1 см у найбільшому вимірі.
3. Результати власних досліджень свідчать, що радикальність ПЦРО у разі занедбаних форм ЗПЯ можна підвищити шляхом виконання комбінованих та розширених операцій, особливо застосування тазової перитонектомії I та II типу.
4. Проведене дослідження дає підстави для більш широкого застосування неoad'ювантних методів у лікуванні хворих із занедбаними формами ЗПЯ з несприятливим прогнозом до початку лікування, що позитивно впливає на віддалені результати терапії.
5. Рекомендують застосовувати комбіноване введення цитостатиків (внутрішньовенно циклофосфан 800 мг/м<sup>2</sup> та одночасно ендобомінально цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup>), що дає можливість збільшити на 4% 5-річну виживаність хворих із занедбаними формами ЗПЯ порівняно зі стандартним введенням цитостатиків.
6. Хворим на ЗПЯ з метастазами в печінці доцільно проводити внутрішньоартеріальну ХТ оксаліплатином, що сприяє підвищенню показників 1-річної виживаності.
7. Імуногістохімічні дослідження експресії молекулярних маркерів проліферації та резистентності до цитостатиків доцільно проводити в патоморфологічних лабораторіях онкодиспансерів для

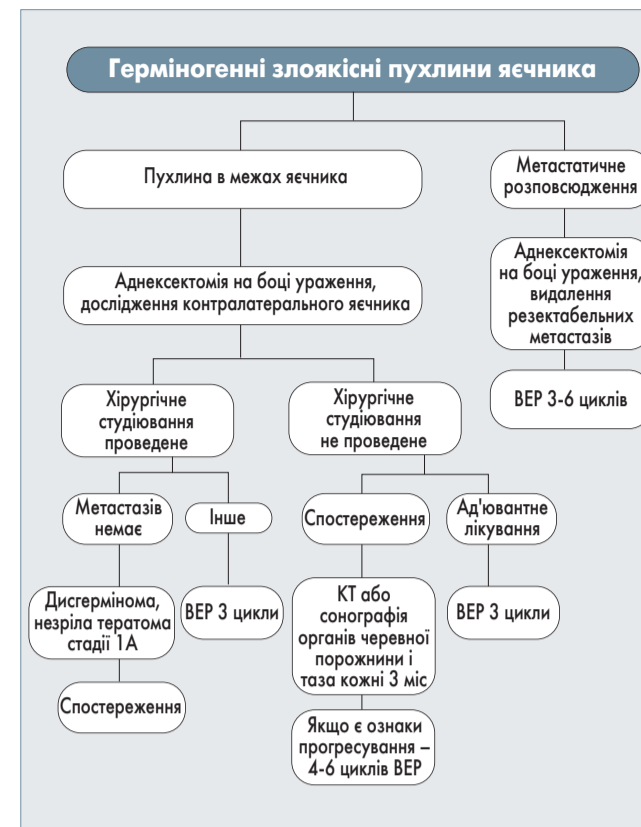


Рис. 9. Алгоритм лікування хворих на герміногенні ЗПЯ

визначення індивідуальних біологічних характеристик пухлин, що мають значення для оцінки прогнозу у хворих на ЗПЯ. Експресія білків P-gp, GST має практичне значення для визначення чутливості пухлинної тканини до протипухлинної терапії, що слід враховувати під час планування медикаментозного лікування хворих із занедбаними формами ЗПЯ.

8. Рекомендують до впровадження розроблений стандартний хірургічний протокол у хворих на пухлини яєчника та запропоновані алгоритми лікування хворих на ЗПЯ різного генезу (рис. 7-9).

### Связь между мутацией BRAF V600E и смертностью у пациентов с папиллярным раком щитовидной железы

BRAF V600E – ключевой онкоген в развитии папиллярного рака щитовидной железы (ПРЩЖ). Целью исследования было изучить взаимосвязь между мутацией BRAF V600E и смертностью, обусловленной ПРЩЖ.

**Методы.** В анализ ретроспективно включили 1849 пациентов (1411 женщин и 438 мужчин) в возрасте в среднем 46 лет, которых наблюдали на протяжении медианы 33 мес после первичной терапии в 13 клиниках 7 стран в период 1978-2011 гг. Первичной конечной точкой была смертность вследствие ПРЩЖ.

**Результаты.** В целом смертность составила 5,3% (45/845; 95% доверительный интервал – ДИ – 3,9-7,1%) vs 1,1% (11/1004; 95% ДИ 0,5-2,0%) ( $p<0,001$ ) среди пациентов, положительных и отрицательных по мутации BRAF V600E соответственно. Смертность на 100 пациентов в год при анализе всех случаев ПРЩЖ составила 12,87 (95% ДИ 9,61-17,24) vs 2,52 (95% ДИ 1,40-4,55) соответственно; после поправки на пол, возраст на момент установления диагноза и клинический центр относительный риск (ОР) равнялся 2,66 (95% ДИ 1,30-5,43). Смертность на 100 пациентов в год при анализе классического варианта ПРЩЖ составила 1,80 (95% ДИ 8,39-16,60) vs 2,25 (95% ДИ 1,01-5,0) у пациентов, положительных и отрицательных по мутации BRAF V600E соответственно (скорректированный ОР 3,53; 95% ДИ 1,25-9,98). После введения дополнительной поправки на метастазы в лимфатических узлах и распространение опухоли за пределы щитовидной железы связь между мутацией BRAF V600E и смертностью для всех случаев ПРЩЖ утратила статистическую значимость (ОР 1,21; 95% ДИ 0,53-2,76). Более высокая смертность при наличии мутации BRAF V600E определялась для различных клинико-патологических подкатегорий, однако после поправки на пол, возраст на момент установления диагноза и клинический центр статическая значимость утрачивалась. Например, у больных с метастазами в лимфоузлах смертность на 100 пациентов в год

составляла 26,26 (95% ДИ 19,18-35,94) vs 5,93 (95% ДИ 2,96-11,86) у BRAF V600E-позитивных и BRAF V600E-негативных пациентов соответственно (нескорректированный ОР 4,43, 95% ДИ 2,06-9,51; скорректированный ОР 1,46, 95% ДИ 0,62-3,47). У больных с отдаленными метастазами смертность на 100 пациентов в год составляла 87,72 (95% ДИ 62,68-122,77) vs 32,28 (95% ДИ 16,14-64,55) соответственно (нескорректированный ОР 2,63, 95% ДИ 1,21-5,72; скорректированный ОР 0,84, 95% ДИ 0,27-2,62).

**Выводы.** У пациентов с ПРЩЖ наличие мутации BRAF V600E статистически значимо ассоциировалось с повышенной от рака.

Xing M., Alzahrani A.S., Carson K.A. Association Between BRAF V600E Mutation and Mortality in Patients With Papillary Thyroid Cancer. JAMA. 2013 309 (14): 1493-1501.

### Эналаприл и карведилол в профилактике дисфункции левого желудочка, индуцированной химиотерапией, у больных злокачественными гемопатиями: исследование OVERCOME

Современная химиотерапия часто вызывает систолическую дисфункцию левого желудочка (СДЛЖ). На экспериментальных моделях у животных ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и  $\beta$ -блокаторы предотвращали кардиомиопатию, вызываемую антрациклинами.

**Цель** исследования – оценить эффективность эналаприла и карведилола в профилактике химиотерапевтически индуцированной СДЛЖ у больных злокачественными гемопатиями.

**Методы.** 36 пациентов с недавно диагностированным острым лейкозом и 54 больных злокачественными гемопатиями, которым планировалась трансплантация аутологических гемопоэтических стволовых клеток, рандомизировали для получения эналаприла и

карведилола ( $n=45$ ) или отсутствия такой терапии ( $n=45$ ; контроль). Исходная систолическая функция левого желудочка у всех пациентов была нормальной. До и через 6 мес после рандомизации проводили эхокардиографию сердца. Первичной конечной точкой было абсолютное изменение исходной фракции выброса левого желудочка.

**Результаты.** Средний возраст пациентов составил 50±13 лет, женщин было 43%. Через 6 мес фракция выброса не изменилась в основной группе и значительно снизилась в контрольной, при этом абсолютная разница составила -3,1% ( $p=0,035$ ) по данным эхокардиографии и 3,4% ( $p=0,09$ ) по данным магнитно-резонансной томографии. Абсолютная разница по фракции выброса между группами терапии у больных лейкозом и у пациентов, которым планировалась трансплантация стволовых клеток, составила -6,38% (95% ДИ от -11,9 до -0,9%) и -1,0% (95% ДИ от -4,5 до 2,5) соответственно ( $p=0,08$  для зависимости эффекта терапии от категории заболевания).

По сравнению с контролем у пациентов основной группы отмечали более низкую суммарную частоту смерти и сердечной недостаточности (6,7 vs 22%;  $p=0,036$ ), а также более низкую суммарную частоту смерти, сердечной недостаточности и фракции выброса <45% через 6 мес (6,7 vs 24,4%;  $p=0,036$ ).

**Выводы.** У больных злокачественными гемопатиями, получающих интенсивную химиотерапию, комбинированная терапия эналаприлом и карведилолом может предотвращать развитие СДЛЖ.

Bosch X., Rovira M., Siges M. et al. Enalapril And Carvedilol for Preventing Chemotherapy-Induced Left Ventricular Systolic Dysfunction in Patients with Malignant Hemopathies. The OVERCOME Trial. J Am Coll Cardiol. Опубликован онлайн в апреле 2013 г.

Подготовил Алексей Терещенко