

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

УДК 618.11–006.6–085.28.036.8
DOI 10.11603/2414-4533.2017.2.7951

© О. О. КОЛЕСНИК¹, А. І. РИБІН²

Національний інститут раку, м. Київ¹
Одеський національний медичний університет²

Персоніфіковане лікування хворих на рак яєчників

Мета роботи: покращення безпосередніх та віддалених результатів лікування хворих на епітеліальний рак яєчників шляхом підвищення чутливості пухлини до хіміотерапії першої лінії.

Матеріали і методи. Обстежено 350 пацієнок з раком яєчників (РЯ) III–IV стадії, яким були виконані оптимальні, субоптимальні або неоптимальні циторедуктивні операції. Всі жінки були розділені 2 групи: *I група* (група контролю) – хворі на рак яєчників ($n=50$), які одержують стандартну ад'ювантну платинову хіміотерапію першої лінії без використання розробленої концепції; *II група* – 300 хворих, яких, на підставі виявлених критеріїв чутливості раку яєчників до хіміотерапії препаратами платини, було розділено на 3 підгрупи в залежності від прогнозованого ефекту платини: 1 підгрупа ($n=77$) – хворі з передбачуваною платинорефрактерністю, яким лікування було розпочато з хіміотерапії другої лінії; 2 підгрупа ($n=98$) – хворі з передбачуваною платинорезистентністю, яким на фоні стандартної ад'ювантної хіміотерапії першої лінії препаратами платини була проведена корекція саногенетичних порушень і дизрегуляторної патології; 3 підгрупа ($n=125$) – пацієнтки з передбачуваною чутливістю до препаратів платини, яким було проведено лікування препаратами платини відповідно до стандартів.

Результати досліджень та їх обговорення. Порівняльний аналіз даних щодо досягнення об'єктивного ефекту, стабілізації та контролю захворювання показав, що на відміну від *I* групи, у всіх пацієнок *II* групи вдалося досягти прийнятних клінічних результатів. Зокрема, загальна виживаність у 2-й підгрупі *II* групи зросла до $(33,1 \pm 1,4)$ місяця, а у 3-й підгрупі – до $(36,8 \pm 1,9)$ місяця. Це відповідає діапазонам 5,0–71,1 місяців та 3,0–73,3 місяців відповідно.

Ключові слова: рак яєчників; лікування; хіміотерапія; платинорезистентність; дизрегуляторна патологія.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень та публікацій. На сьогодні більшість вітчизняних та зарубіжних вчених відносять РЯ до маловивчених пухлин людини, особливо щодо їхнього патогенезу і особливостей розповсюдження пухлинного процесу в організмі хворих [1, 2, 4, 7, 9].

Характерною особливістю РЯ є відсутність патогномонічних ознак хвороби, стерті клінічні прояви, що виражається лише симптомами дискомфорту з боку шлунково-кишкового тракту. Такі симптоми, як біль і збільшення живота внаслідок асцитів, виникають вже при значних розмірах пухлин і за наявності дисемінації пухлинного процесу в черевній порожнині. Тому майже у 80 % хворих при першому зверненні до лікаря діагностується III або IV стадія захворювання, що унеможливує проведення радикального лікування й безумовно негативно позначається на виживаності хворих [3, 5, 10, 14]. Підвищення ефективності лікування хворих на РЯ є важливою сучасною проблемою онкогінекології. Завдяки удосконаленню хіміотерапії хворих на РЯ, після впровадження в клінічну практику препаратів платини, намітився певний прогрес у підвищенні показника виживаності хворих, а саме збільшення 5-річної виживаності з 38 % у 1976 р. до 52 % у 2004 р. Але й такі показники є незадовільними, що є обґрунтованою підставою для подальшого удосконалення методів лікування хворих [9, 11]. Згідно з сучасними уявленнями, РЯ розглядаються як “хронічний пухлинний процес” або як “хвороба черевної

порожнини”, а стратегія лікування хворих на РЯ полягає у можливостях поетапного застосування різних методів лікування – хірургічного, хіміотерапії (ХТ), імунотерапії, що створює передумови для тривалого лікування. Стандартним підходом до лікування хворих на РЯ є хірургічні втручання з подальшою циклічною ХТ [1, 2, 10]. За показниками смертності РЯ випереджає рак тіла і шийки матки, посідаючи 5-е місце серед причин смерті від усіх пухлин у жінок. Летальність хворих на РЯ на першому році після встановлення діагнозу дорівнює 35 %. За зведеними даними популяційних канцер-реєстрів країн Європи, однолітня виживаність хворих на рак яєчників становить 63 %, трирічна – 41 %, п'ятирічна – 35 %. При наявності ознак високого ризику рецидивів (низький ступінь диференціювання, залучення капсули до пухлинного процесу, наявність пухлини на зовнішній поверхні яєчника, позитивний цитологічний результат при змивах та біоптатах очеревини, наявність асцитів) ризик виникнення рецидиву після операційного втручання сягає 65–70 % [3, 8]. Згідно з рекомендаціями FIGO й ESMO [1–5], на сьогодні “золотим стандартом” лікування РЯ стадій IC–IIIC є хірургічне втручання з наступним курсом післяопераційної хіміотерапії. При цьому препаратом вибору на даний час (а на думку більшості вчених, і у найближчі 30–40 років) є препарати платини. Але сьогодні відомо, що до 40 % хворих із РЯ є первинно резистентними або рефрактерними (тобто не чутливими до платини) [12, 13]. В цих

випадках прогресування хвороби розвивається на протязі 6 місяців після закінчення лікування (платинорезистентні пухлини) або на фоні лікування (платинорефрактерні пухлини). Таким чином, прогнозування чутливості пухлини до препаратів платини та застосування патогенетично обґрунтованих методів підвищення чутливості пухлини до платини є надзвичайно актуальною проблемою сучасної онкологічної гінекології.

Мета роботи: покращення безпосередніх та відділених результатів лікування хворих на епітеліальний рак яєчників шляхом підвищення чутливості пухлини до хіміотерапії першої лінії.

Матеріали і методи. Згідно з поставленою метою, з 2011 по 2013 рік в Одеському обласному онкологічному диспансері та Національному інституті раку було обстежено 350 пацієнток з аденокарциномою яєчників III–IV стадії, яким були виконані оптимальні, субоптимальні або неоптимальні циторедуктивні операції. Всі жінки були розділені 2 групи:

I група (група контролю) – хворі на рак яєчників ($n=50$), які одержують стандартну ад'ювантну платинову хіміотерапію першої лінії без використання розробленої концепції (цисплатин – 75–100 мг/м² внутрішньовенно краплинно з гідратацією і форсованим діурезом кожних 3 тижні);

II група – 300 хворих, яких, на підставі виявлених критеріїв чутливості раку яєчників до хіміотерапії препаратами платини, було розділено на 3 підгрупи в залежності від прогнозованого ефекту платини:

1 підгрупа ($n=77$) – хворі з передбачуваною платинорефрактерністю, яким лікування було розпочато з хіміотерапії другої лінії (доксорубіцин – 75–100 мг/м² внутрішньовенно краплинно 1 раз на 3 тижні);

2 підгрупа ($n=98$) – хворі з передбачуваною платинорезистентністю, яким на фоні стандартної ад'ювантної хіміотерапії першої лінії препаратами платини була проведена корекція саногенетичних порушень і дизрегуляційної патології (донатори оксиду азоту, детоксиканти, препарати, що знижують рівень сечової кислоти у крові, гіпертермічна хіміоперфузія – HIPEC);

3 підгрупа ($n=125$) – пацієнтки з передбачуваною чутливістю до препаратів платини, яким бу-

ло проведено лікування препаратами платини відповідно до стандартів (цисплатин – 75–100 мг/м² внутрішньовенно краплинно з гідратацією й форсованим діурезом кожних 3 тижні або паклітаксел – 175 мг/м² внутрішньовенні інфузії протягом 3 годин кожних 3 тижні з премедикацією кортикостероїдами, антигістамінними препаратами й блокаторами H₂-гістамінових рецепторів: 20 мг дексаметазону всередину або внутрішньом'язово за 12 і 6 годин та 300 мг циметидину або 50 мг ранітидину й 50 мг димедролу в/в за 30–60 хвилин до введення. Використовували спеціальні інфузійні системи, що не містять полівінілхлориду).

Була проведена оцінка клінічної ефективності розробленого підходу у платинорезистентних хворих на рак яєчників шляхом порівняльного аналізу:

– загальної одно- і трирічної виживаності (OS – overall survival);

– безрецидивної одно- і трирічної виживаності (DFS – disease free survival);

– якості життя хворих (FACT – Functional Assessment of Cancer Therapy (функціональна оцінка протипухлинної терапії); EORTC – QLQ – C30 – питальник Європейської організації досліджень у лікуванні раку, що містить 30 питань, 5 параметрів плюс параметри загальної якості життя);

– частоти об'єктивного лікувального ефекту;

– виживаності, вільної від невдач лікування (FFTF – freedom from treatment failure);

– безподійної виживаності (EFS – event free survival).

Критеріями прогнозування чутливості пухлини до препаратів платини були як параметри, так генетична обтяженість (наявність мутантних алелів поліморфізмів BRCA1 5832insC та BRCA2 6174delAG у гетеро- та гомозиготному варіанті, мікросателітної нестабільності), висока активність циклінів D та E, підвищення рівнів катехоламінів, високий ступінь експресії NO in situ, ступінь гіперурикемії, активність експресії рецепторів до епідермального фактора росту та активність експресії CAS 20q13. У жінок з наявністю вказаних факторів доцільне застосування медикаментозну корекцію дезрегуляційних порушень (донатори оксиду азота, детоксиканти, антиурикемічні засоби).

Прогнозування резистентності до платини у пацієнток з РЯ обчислювалось за наступною формулою:

$$R = 0,3 \times T + 0,1 \times G + 0,1 \times Cysl + 0,1 \times KA + 0,3 \times NO + 0,1 \times UA + 0,1 \times EFR + 0,1 \times CAS\ 20q13$$

де R – ризик платинорезистентності, при $R > 1,0$ платинорезистентність є ймовірною, при $R > 2,0$ є ймовірною платинорефрактерність

T – відповідність критеріям, сформульованим С. А. Тюляндіним, в залежності від кількості відповідностей може дорівнювати від 0 до 5 ($T \in (0-5)$)

G – наявність мутантних алелів поліморфізмів BRCA1 5832insC та BRCA2 6174delAG у гетеротагомозиготному варіанті та/або мікросателітної нестабільності ($G \in (0-5)$)

Cycl – висока активність циклінів D та E ($Cycl \in (0-2)$)

KA – активність катехоламінів ($KA \in (0-1)$)

NO – вираженість експресії ($NO \in (0-5)$)

UA – ступінь гіперурикемії ($UA \in (0-1)$)

EFR – експресія рецепторів до епідермального фактора росту ($\in (0-5)$)

CAS 20q13 активність CAS 20q13 ($\in (0-1)$).

Результати досліджень та їх обговорення.

У хворих другої підгрупи, у яких нами була передбачувана резистентність до препаратів платини, була розроблена та застосована така схема терапії супроводу.

Під час операційного втручання виконували процедуру HIPEC (42 пацієнтки) або вводили на 7 післяопераційну добу гіпертермічний розчин цисплатину (56 хворих) у черевну порожнину, враховуючи той факт, що гіпертермія підвищує як загальну, так і місцеву активність оксиду азоту (рис. 1, 2).

Введення в черевну порожнину цисплатину проходило наступним чином: цисплатин у дозуванні з розрахунку 60 мг/м^2 вводився хворим у черевну порожнину через перитонеальний катетер (післяопераційний дренаж) максимально швидко на 2000 мл підігрітого до 38°C 0,9 % фізіологічного розчину чи 5 % розчину глюкози.

Потім додатково вводили 1000 мл 0,9 % фізіологічного розчину чи 5 % розчину глюкози. Необхідною умовою була зміна положення хворої кожні 15 хвилин після інфузії протягом 2 годин (положення лежачи на животі, на правому і лівому боці, на спині). Катетер після введення видалявся без евакуації введеного розчину. На фоні здійснення гіпертермічної хімотерапії хворим вводили не менше 1000 мл 0,9 % фізіологічного розчину внутрішньовенно краплинно й рекомендували багато пити для досягнення діурезу більше 100 мл/годину. Після припинення інтраперитонеального введення йшло системне застосування цисплатину.

За 7 днів до початку першого курсу платинової ХТ хворим призначали препарат L-аргінін, який є донатором оксиду азоту у дозі 0,75 мг тричі на добу протягом 6 місяців.

На фоні проведення ХТ обов'язково застосовували детоксикаційну терапію впродовж трьох днів: напередодні курсу хімотерапії, в день введення цитостатиків та на другий день після хімотерапії (алопуринол по 100 мг 3 рази на добу щоденно на протязі 10 днів; реосорбілакт 400 мл внутрішньовенно краплинно № 3, кокарбоксілаза 150 мг внутрішньовенно краплинно на протязі трьох діб, починаючи напередодні введення платини, реамбірін 200 мл внутрішньовенно краплинно на протязі трьох діб, лазікс 40 мг внутрішньовенно краплинно на протязі трьох діб, лазікс 40 мг внутрішньовенно краплинно на протязі трьох діб, сода-буфер (гідрокарбонат натрію 4,2 %) 100 мл внутрішньовенно краплинно один раз на добу в день введення препаратів платини).



Рис. 1 Апарат Performer HT під час проведення процедури HIPEC хворої на РЯ, що є прогнозовано платинорезистентним.

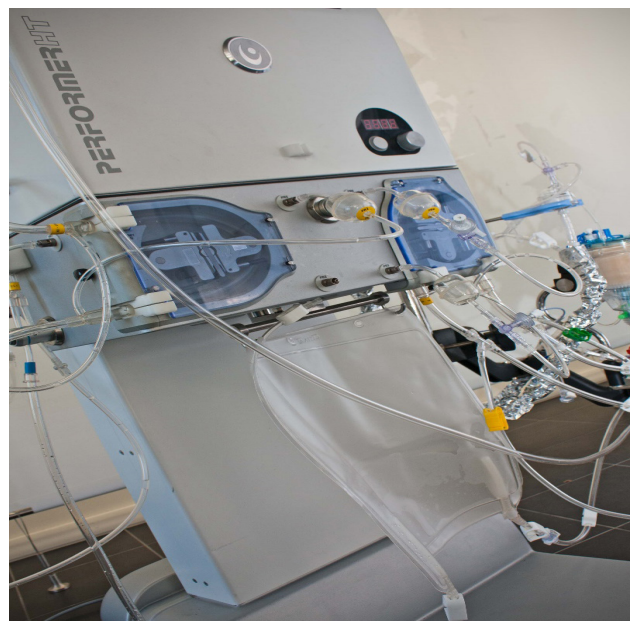


Рис. 2. Апарат Performer HT під час проведення процедури HIPEC хворої на РЯ, що є прогнозовано платинорезистентним.

Порівняльний аналіз даних щодо досягнення об'єктивного ефекту, стабілізації та контролю захворювання показав, що на відміну від I групи, у всіх пацієнток II групи вдалося досягти прийнятних клінічних результатів (табл. 1).

При оцінці динаміки виживання (табл. 2) встановлено, що у III та IV підгрупі пацієнти мали більш тривалі терміни виживання, при цьому значення log-rank тесту відповідали $p=0,02$.

Як видно з наведених даних, впровадження патогенетично обґрунтованих схем комплексної медикаментозної терапії у врахуванням ступеня платинорезистентності дозволяє суттєво подовжити термін виживання пацієнток з раком яєчника. Зокрема, загальна виживаність у 2-й підгрупі II групи зросла до $(33,1 \pm 1,4)$ місяця, а у 3-й підгрупі – до $(36,8 \pm 1,9)$ місяця. Це відповідає діапазонам 5,0–71,1 місяців та 3,0–73,3 місяців відповідно.

Як видно з наведеного нижче рисунка 3 найбільш критичне зниження кількості хворих, що вижили, починається через 2 роки після початку лікування за модифікованою схемою (а) і вже за рік – при застосуванні стандартних схем терапії, які не коригують наявні порушення редокс-гомеостазу та нітратергічних механізмів ауторегуляції.

На нашу думку, застосування патогенетично обґрунтованої терапії, що враховує фармакогенетичні особливості, дозволяє суттєво покращити результати лікування. При ймовірній платинорезистентності доцільно на фоні стандартної терапії першої лінії застосовувати медикаментозну корекцію дезрегуляторних порушень (донатори оксиду азоту, детоксиканти, антиурикемічні засоби). При прогнозованій платиночутливості стандартна те-

рапія першої лінії може бути доповнена засобами, які покращують переносимість терапії (300 мг циметидину або 50 мг ранітидину та 50 мг димедролу), але використання медикаментозної корекції дезрегуляторних порушень є недоцільним.

Зазвичай безрецидивна виживаність (EFS – event free survival) не відображає змін у прогнозі захворювання з плином часу. Умовна EFS відповідає часу, що пройшов з моменту ремісії і може забезпечити більш конкретний прогноз для пацієнтів і лікарів. Метою даного дослідження є оцінка умовної безрецидивної виживаності (БРВ) у пацієнтів з раком яєчників і оцінка впливу особливостей конкретного пацієнта.

За оцінками, БРВ хворих на рак яєчників значно покращилася з плином часу, зокрема, для найбільш негативних початкових прогнозів. Умовна БРВ є більш адекватним показником прогнозу для пацієнтів з раком яєчників, які вже досягли ремісії. Час, що минув з моменту ремісії, повинно бути враховано при прийнятті наступних рішень по догляду.

Оцінка виживання зазвичай проводиться як загальне виживання (OS – overall survival) або ремісії (безрецидивної виживаності – EFS). Умовне виживання, яке враховує зміни ступеня ризику з плином часу, являє собою більш точну оцінку для цих пацієнтів. Кілька попередніх досліджень оцінювали умовну OS серед пацієнток з РЯ; в трьох з них використовувалися дані з бази SEER і в одному – дані Європейської мережі з досліджень раку (EUNICE). Згідно з цими даними, оцінки OS поліпшуються в залежності від часу, що пройшов з моменту встановлення діагнозу, і впливу таких прогностичних факторів, як вік, стадія хвороби, гістологія і поліпшення самопочуття впродовж часу.

Таблиця 1. Клінічні висліди лікування пацієнток з РЯ

| Показник | I група (n=50) | | II група (n=300) | | | | | | p | | |
|-------------------|----------------|-------|----------------------|------|----------------------|-------|-----------------------|-------|-------|--------|--------|
| | | | 1-ша підгрупа (n=77) | | 2-га підгрупа (n=98) | | 3-тя підгрупа (n=125) | | | | |
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % | I–II | II–III | I–III |
| Об'єктивний ефект | 50 | 100,0 | 77 | 100 | 98 | 100,0 | 125 | 100,0 | – | – | – |
| Стабілізація | 48 | 96,0 | 74 | 96,1 | 97 | 99,0 | 125 | 100,0 | 0,98 | 0,10 | 0,14 |
| Контроль хвороби | 45 | 90,0 | 74 | 96,1 | 98 | 100,0 | 125 | 100,0 | 0,007 | – | 0,0003 |

Таблиця 2. Виживання пацієнтів різних клінічних груп

| Показник | I група (n=50) | II група (n=300) | | |
|------------|----------------|----------------------|----------------------|-----------------------|
| | | 1-ша підгрупа (n=77) | 2-га підгрупа (n=98) | 3-тя підгрупа (n=125) |
| OS, міс. | 28,3±1,4 | 25,2±0,8 | 33,1±1,4 | 36,8±1,9 |
| DFS, міс. | 14,1±0,4 | 12,8±0,4 | 17,2±1,6 | 29,8±1,4 |
| FFTF, міс. | 14,4±0,3 | 12,7±0,2 | 17,0±1,6 | 29,7±1,5 |
| EFS, міс. | 14,5±0,3 | 12,4±0,3 | 16,8±0,9 | 29,5±1,1 |
| PFS, міс. | 13,9±0,3 | 11,6±0,2 | 16,9±0,8 | 28,9±0,4 |

Примітка. * – відмінності з іншими клінічними групами є статистично значущими ($p<0,05$)

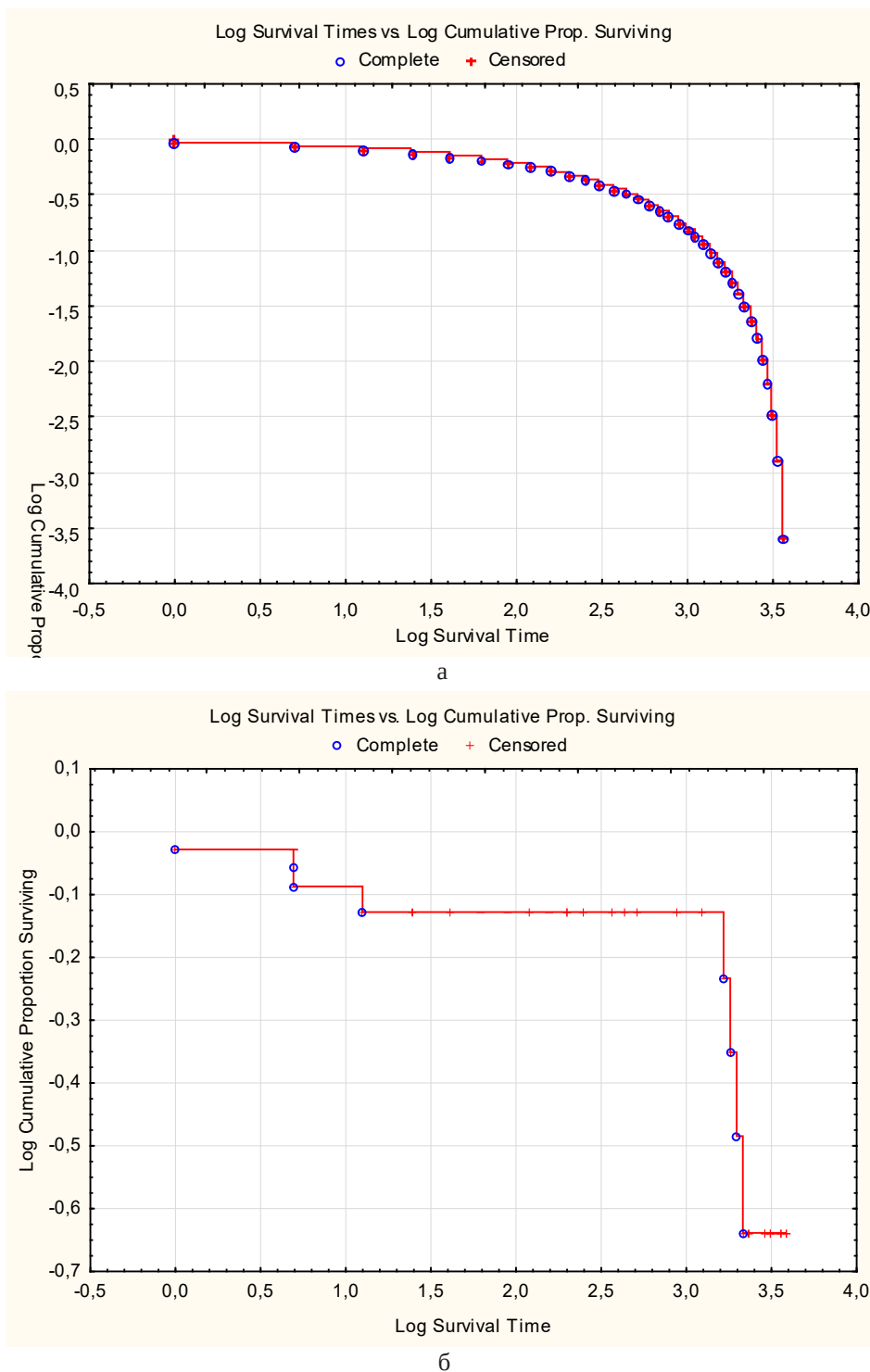


Рис. 3. Вживання пацієток на рак яєчників після проведеного лікування (а – модифікована схема терапії, б – традиційне лікування).

Ці результати є свідченням того, що ймовірність виживання суттєво змінюється при обліку часу, що пройшов після встановлення діагнозу. Багато пацієток на РЯ досягають ремісії, але, на жаль, більшість з них, в кінцевому рахунку, очікує рецидив.

Загальне виживання (OS) були розраховані за допомогою методу Каплана–Мейєра. Умовна EFS

– розширене поняття умовної OS – це ймовірність відсутності рецидиву ще у років, якщо пацієнт в ремісії вже x років. Умовна оцінка OS була обчислена за допомогою накопичувальних оцінок OS. Наприклад, для обчислення 3 років умовної OS для пацієнтів, які вже знаходяться в ремісії протягом 2 років, 5-річна кумулятивна OS була розділе-

на на 2-річну кумулятивну OS. Зміни в OS з плином часу були оцінені шляхом зіставлення умовної оцінки трирічної виживаності OS через 1, 2, 3, 4, і 5 років після досягнення ремісії з базисної (під час ремісії) оцінкою. На додаток до загальної умовної OS, щоб оцінити вплив особливостей пацієнта, ми також обчислюємо умовну оцінку 3 років БРВ в межах рівня, що визначається відповідно до віку, стадією, гістологією і класом пухлини.

Вплив характеристик пацієнтів на OS на початку дослідження і через 1 і 2 роки після досягнення ремісії також було оцінено з використанням скоригованої за віком моделі оцінки ризику летального результату шляхом розрахунку ВР та відповідного 95 % довірчого інтервалу настання рецидиву. Ми використовували новий аналітичний підхід до оцінки впливу 1 і 2 років після ремісії.

Жінки, у яких рецидив або останній контакт з онкологом стався протягом 1 року після ремісії, були виключені з аналізу моменту 1-го року після ремісії. Аналогічним чином, жінки, у яких це відбулося протягом 2 років після ремісії, були виключені з аналізу моменту 2-х років після ремісії. OS була виміряна, починаючи з моменту початку обстеження. При розрахунках використовувався “нинішній” вік (тобто базовий вік +1 рік за проміжок часу 1 рік, + 2 роки на 2-річний проміжок часу). Всі критерії значимості оборотні; значення P менше 0,05 вважалися статистично значущими.

На рисунку 4 наведено результати зіставлення виживаності у різних клінічних підгрупах в залежності від прогнозованого статусу щодо чутливості до препаратів платини та диференційованого застосування методів медикаментозного лікування.

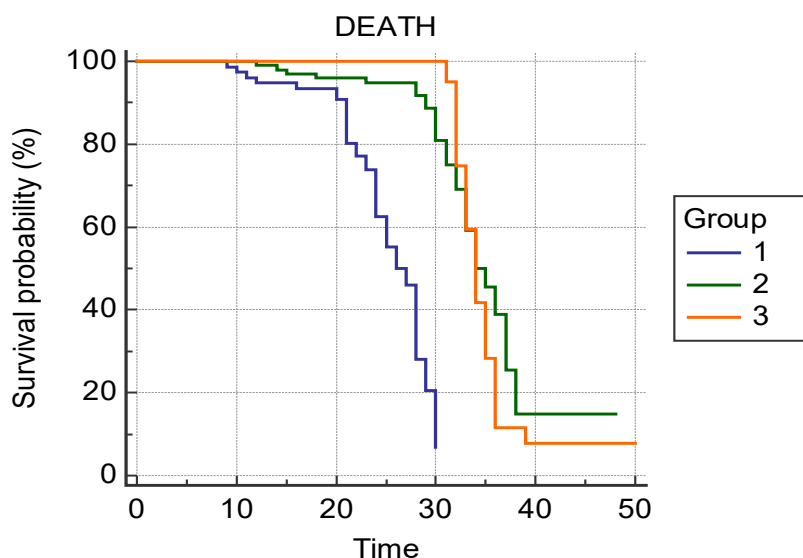


Рис. 4. Виживання пацієток на РЯ при застосуванні диференційованого підходу до лікування.

Найкращі результати одержані у платиначутливих пацієток – практично всі вони дожили до 3 років після втручання та курсу ПХТ. Більш короткий термін виживання платинорезистентних хворих вочевидь пов'язаний з більш глибокими порушеннями регуляції клітинного циклу у цих хворих. З цього боку є важливим оцінити якість життя пацієток з РЯ – адже ж нас цікавить не лише подовження терміну життя, але й максимальна можлива фізична та соціальна адаптація.

Висновки. 1. Персоніфікований підхід до лікування хворих на серозний рак яєчників полягає у диференційованому застосуванні препаратів платини, а саме: у хворих з прогнозованою чутливістю до препаратів платини ад'ювантну ХТ слід проводити у стандартному режимі (циспла-

тин 50 мг/м² внутрішньовенно краплинно з гідратацією й форсованим діурезом кожних 3 тижні – 6 курсів); у хворих з прогнозованою резистентністю до препаратів платини з метою підвищення чутливості до ХТ на фоні стандартної ад'ювантної хіміотерапії першої лінії препаратами платини була проведена корекція саногенетичних порушень і дизрегуляційної патології (донатори оксиду азоту, детоксиканти, препарати, що знижують рівень сечової кислоти у крові, гіпертермічна хіміоперфузія НІРЕС); у хворих з прогнозованою рефрактерністю до платини ад'ювантну ХТ слід розпочинати з хіміотерапії другої лінії.

2. Впровадження патогенетично обґрунтованих схем комплексної медикаментозної терапії з урахуванням ступеня платинорезистентності дозволяє суттєво подовжити термін виживання

пацієнок на рак яєчника. Застосування патогенетично обґрунтованої терапії, що враховує фармакогенетичні особливості, дозволяє суттєво покращити результати лікування (OS до (33,1±1,4)

місяця у пацієнтів з ймовірною платинорезистентністю та до (36,8±1,9) місяця у платиночутливих випадках; EFS – до (16,8±0,9) місяця та (29,5±1,1) місяця відповідно).

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аксель М. А. Лекции по онкогинекологии / М. А. Аксель, В. В. Баринов, Л. И. Бокина. – М. : МЕДпресс-информ, 2009. – 425 с.
2. Бохман Я. В. Лекции по онкогинекологии / Я. В. Бохман. – М. : МИА, 2007. – 304 с.
3. Важенин А. В. Актуальные вопросы клинической онкогинекологии / А. В. Важенин, А. В. Жаров, И. Г. Шимоткина. – М. : СТРОМ, 2010. – 128 с.
4. Анализ мутация генов BRCA-1 и BRCA-2 у платинорефрактерных больных раком яичников / В. Г. Дубинина, А. И. Рыбин, О. В. Лукьянчук, О. В. Кузнецова // Вісник морської медицини. – 2013. – № 1. – С. 46–52.
5. Активность белка p53 у больных раком яичников в зависимости от чувствительности к препаратам платины / В. Г. Дубинина, А. И. Рыбин, О. В. Кузнецова, О. Н. Морозюк // Клиническая онкология. – № 4. – 2015. – С. 1–4.
6. Клиническая онкогинекология / под ред. В. П. Козаченко. – М. : Медицина, 2005. – 376 с.: ил.
7. Клиническая онкогинекология / Филипп Дж. Дисая, Уильям Т. Крисман. – М. : Практическая медицина, 2011. – 988 с.
8. Рак в Україні, 2014–2015. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / З. П. Федоренко,

- Ю. Й. Михайлович, Л. О. Гулак ; гол. ред. О. О. Колеснік; авт. – К., 2016. – 144 с.
9. Свинцицкий В. С. Серозный рак яичников: тестирование мутаций генов BRCA1 и BRCA2 в Украине / В. С. Свинцицкий // Евразийский онкологический журнал (приложение). – 2015. – С. 79–82.
10. Урманчеева А. Ф. Практическая онкогинекология: избранные лекции / А. Ф. Урманчеева, С. А. Тюляндина, В. М. Моисеенко. – СПб. : ТОММ, 2008. – 400 с.
11. Химиотерапия злокачественных новообразований / под ред. Э. Чу и В. Т. де Вита ; пер. с англ. – М. : Практика, 2008. – 447 с.
12. Biochemical, cellular and pharmacological aspects of the multidrug transporter / S. V. Ambudakar, S. Dey, C. A. Hrycyna [et al.] // Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. – 1999. – Vol. 39. – P. 361–398.
13. Chu G. Cellular responses to cisplatin / G. Chu // J. Biol. Chem. – 2004. – Vol. 2269. – P. 787–790.
14. Rybin A. I. Personalized managing of the patients with serous ovarian cancer / A. I. Rybin. – ESGO Prevention in gynecological malignancies, September 08-10, 2016, Antalya, Turkey. – P. 35.
15. Shulman L. P. Cancer genetics: risks and mechanisms of cancer in women with inherited susceptibility to epithelial ovarian cancer / L. P. Shulman, J. S. Dungan // Cancer Treat Res. – 2010. – Vol. 156. – P. 69–85.

REFERENCES

1. Aksel, M.A., Barinov, V.V., & Bokina, L.I. (2009). *Lektsii po onkoginekologii [Lectures on oncogynecology]*. Moscow: MEDpress-inform [in Russian].
2. Bokhman, Ya.V. (2007). *Lektsii po onkoginekologii [Lectures on oncogynecology]*. Moscow: MIA [in Russian].
3. Vazhenin, A.V., Zharov, A.V., & Shimotkina, I.G. (2010). *Aktualnye voprosy klinicheskoy onkoginekologii [Actual questions of clinical oncogynecology]*. Moscow: STROM [in Russian].
4. Dubinina, V.G., Rybin, A.I., Lukyanchuk, O.V., & Kuznetsova, O. V. (2013). Analiz mutatsiy geniv BRCA-1 i BRCA-2 u platinorefrakternykh patsientok z rakom yaichnikov [Analysis of mutation of BRCA-1 and BRCA-2 genes in platinum-refractory patients with ovarian cancer]. *Visnyk morskoi medytsyny – News of Naval Medicine*, 1, 46-52 [in Russian].
5. Dubinina, V.G., Rybin, A.I., Kuznetsova, O.V., & Morozuyuk, O.N. (2015). Aktivnost belka p53 u bolnykh rakom yaichnikov v zavisimosti ot chuvstvitelnosti k preparatam platiny [Activity of p53 protein in patients with ovarian cancer, depending on sensitivity to platinum preparations]. *Klinicheskaya onkologiya – Clinical Oncology*, 4, 1-4 [in Russian].
6. Kozachenko, V.P. (Ed.). (2005). *Klinicheskaya onkoginekologia [Clinical oncogynecology]*. Moscow: Medicine [in Russian].
7. Philip, J. Dysay, & William, T. Krisman. (2011). *Klinicheskaya onkoginekologia: v 3 tomakh [Clinical oncogynecology: in 3 volumes]*. Moscow: Practical medicine [in Russian].
8. Kolesnik, O.O. (Ed.). Fedorenko, Z.P., Mykhailovych, Yu.Y. & Gulak, L.O. (2016). Rak v Ukraini, 2014-2015. *Zahvoriuvanist, smertnist, pokaznyky diialnosti onkolohichnoi sluzhby [Cancer in Ukraine, 2014-2015. Morbidity, mortality, the indices of oncological service activity]*. Kyiv [in Ukrainian].

9. Svintsitskiy, V.S. (2015). Seroznyy rak yaichnikov: testirovanie mutatsiy genov BRCA1 and BRCA2 v Ukraine [Serous ovarian cancer: testing of mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes in Ukraine]. *Yevraziyskiy onkologicheskii zhurnal – Eurasian Oncology Journal*, 79-82 [in Russian].
10. Urmanceeva, A.F., Tyulyandina, S.A., & Moiseenko, V.M. (2008). *Prakticheskaya onkoginekologia; izbrannye lektsii [Practical oncogynecology: selected lectures]*. Saint-Petersburg: TOMM [in Russian].
11. Chu, E. & De, V.T. (Ed.). (2008). *Khimioterapiya zlokachestvennykh opuholey [Chemotherapy of malignant neoplasms]*. Moscow: Praktika [in Russian].
12. Ambudakar, S.V., Dey, S., & Hrycyna, C.A. (1999). Biochemical, cellular and pharmacological aspects of the multidrug transporter. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 39, 361-398.
13. Chu, G. (2004). Cellular responses to cisplatin. *J. Biol. Chem.*, 2269, 787-790.
14. Rybin, A.I. (2016). *Personalized managing of the patients with serous ovarian cancer*. ESGO Prevention in gynecological malignancies. Antalya, Turkey.
15. Shulman, L.P., & Dungan, J.S. (2010). Cancer genetics: risks and mechanisms of cancer in women with inherited susceptibility to epithelial ovarian cancer. *Cancer Treat. Res.*, 56, 69-85.

Отримано 04.05.2017

О. О. KOLESNIK¹, А. І. RYBIN²

National Cancer Institute, Kyiv¹
Odesa National Medical University²

PERSONIFICATED TREATMENT OF PATIENTS WITH THE OVARIAN CANCER

The aim of the work: to improve the results of direct and long-term results of the epithelial ovarian cancer treatment by increasing the sensitivity of tumors to first-line chemotherapy.

Materials and Methods. The study involved 350 patients with ovarian cancer of III-IV stage, who underwent optimal, suboptimal or nonoptimal cytoreductive surgery. All the women were divided into two groups: group I (control group) – patients with ovarian cancer (n=50) received standard adjuvant first-line chemotherapy with platinum; group II – 300 patients who, on the basis of identified criteria sensitivity of ovarian cancer to chemotherapy by platinum drugs were divided into 3 subgroups depending on the expected impact of platinum: subgroup 1 (n=77) – patients with predictable platinum refractority, for whom treatment was started with second-line chemotherapy; subgroup 2 (n=98) – patients with predictable resistance to platinum, for whom together with the standard adjuvant first-line chemotherapy by platinum drugs we used the correction of sanogenetic disorders and disregulatory pathology; subgroup 3 (n=125) – patients with prognosed sensitivity to platinum drugs, who underwent treatment with platinum according to the standards.

Results and Discussion. Comparative analysis of data for achievement the objective effect of stabilization and control of the disease showed that, in contrast to the first group, all patients of group II managed to achieve acceptable clinical results. Overall survival in the subgroup 2 of the group II increased to 33.1±1.4 months, and in the subgroup 3 – up to 36.8±1.9 months. This corresponds ranges 5.0–71.1 months and 3.0–73.3 months, respectively.

Key words: ovarian cancer; treatment; chemotherapy; resistance to platinum; disregulatory pathology.

Е. А. КОЛЕСНИК¹, А. И. РЫБИН²

Национальный институт рака, г. Киев¹
Одесский национальный медицинский университет²

ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ

Цель работы: улучшение непосредственных и отделенных результатов лечения больных эпителиальным раком яичников путем повышения чувствительности опухоли к химиотерапии первой линии.

Материалы и методы. Обследовано 350 пациенток с РЯ III–IV стадии, которым были выполнены оптимальные, субоптимальные или неоптимальные циторедуктивные операции. Все женщины были разделены 2 группы: I группа (группа контроля) – больные раком яичников (n=50), которые получают стандартную адъювантную платиновую химиотерапию первой линии без использования разработанной концепции; II группа – 300 больных, которых, на основании выявленных критериев чувствительности РЯ к химиотерапии препаратами платины, были разделены на 3 подгруппы, в зависимости от прогнозируемого эффекта платины: 1 подгруппа (n=77) – больные с предполагаемой платинорефрактерностью, которым лечение было начато с химиотерапии второй линии; 2 подгруппа (n=98) – пациентки с предполагаемой платинорезистентностью, которым на фоне стандартной адъювантной химиотерапии первой линии препаратами платины была проведена коррекция саногенетических нарушений и дизрегуляционной патологии; 3 подгруппа (n=125) – пациентки с предполагаемой чувствительностью к препаратам платины, которым было проведено лечение препаратами платины в соответствии со стандартами.

Результаты исследований и их обсуждение. Сравнительный анализ данных по достижению объективного эффекта, стабилизации и контроля заболевания показал, что в отличие от I группы, у всех пациенток II группы удалось достичь приемлемых клинических результатов. Общая выживаемость во 2-й подгруппе II группы выросла до (33,1±1,4) месяцев, а в 3-й подгруппе – до (36,8±1,9) месяцев. Это соответствует диапазонам 5,0–71,1 месяцев и 3,0–73,3 месяцев соответственно.

Ключевые слова: рак яичников; лечение; химиотерапия; платинорезистентность; дизрегуляционная патология.