

¹ *Национальный
медицинский
исследовательский центр
онкологии
им. Н.Н. Блохина
Минздрава РФ
(Москва, Россия)*

² *Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова
Минздрава РФ
(Сеченовский Университет)
(Москва, Россия)*

ДОЗОИНТЕНСИВНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ ПЕРВОЙ ЛИНИИ ПРИ ДИССЕМИНИРОВАННОМ РАКЕ ЯИЧНИКОВ ПОСЛЕ НЕОПТИМАЛЬНОЙ ЦИТОРЕДУКЦИИ: РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ II ФАЗЫ

А.А. Румянцев¹, А.С. Тюляндина¹, И.А. Покатаев¹, К.Ю. Морхов¹,
В.М. Нечушкина¹, В.Э. Никулин², С.О. Никогосян¹, К.И. Жордания¹,
С.А. Тюляндин¹

FIRST LINE DOSOINTENSIVE CHEMOTHERAPY FOR DISSEMINATED OVARIAN CANCER AFTER NON OPTIMAL CYTED REDUCTION: RESULTS OF THE PHASE II STUDY

*А.А. Румянцев¹
Врач-онколог,
отделение клинической фармакологии
и химиотерапии, НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Блохина Минздрава России,
115478, Москва, Каширское шоссе, 23.
e-mail: alexeymta@gmail.com.*

*А.С. Тюляндина¹
Доктор медицинских наук,
старший научный сотрудник,
отделение клинической фармакологии
и химиотерапии.*

*И.А. Покатаев¹
Кандидат медицинских наук,
научный сотрудник,
отделение клинической фармакологии
и химиотерапии.*

*К.Ю. Морхов¹
Кандидат медицинских наук,
старший научный сотрудник,
гинекологическое отделение.*

*В.М. Нечушкина¹
Доктор медицинских наук,
ведущий научный сотрудник,
гинекологическое отделение.*

*В.Э. Никулин²
Клинический ординатор,
кафедра онкологии,
Институт Клинической Медицины,
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава РФ
(Сеченовский Университет),
119146, Москва,
Большая Пироговская ул., 19с1.*

*С.О. Никогосян¹
Доктор медицинских наук,
ведущий научный сотрудник,
гинекологическое отделение.*

*К.И. Жордания¹
Доктор медицинских наук,
ведущий научный сотрудник,
гинекологическое отделение.*

*С.А. Тюляндин¹
Доктор медицинских наук,
профессор,
заведующий отделением
клинической фармакологии
и химиотерапии.*

*А.А. Rumyantsev¹
Oncologist,
Department of Clinical Pharmacology
and Chemotherapy.
N.N. Blokhin National
Medical Research Center
of Oncology,
115478, Moscow,
Kashirskoe sbosse, 23.
e-mail: alexeymta@gmail.com.*

*A.S. Tyulyandina¹
Doctor of Medicine,
Senior Researcher,
Department of Clinical Pharmacology
and Chemotherapy.*

*I.A. Pokataev¹
Candidate of Medicine,
Researcher,
Department of Clinical
Pharmacology and Chemotherapy.*

*K.Yu. Morkbov¹
Candidate of Medicine,
Senior Researcher,
Department of Oncogynecology.*

*V.M. Nечusbkina¹
Doctor of Medicine,
Leading Researcher,
Department of Oncogynecology.*

V.E. Nikulin²

Clinical Resident, Department of Oncology,
Institute of Clinical Medicine,
Sechenov First Moscow State Medical University
(Sechenov University),
119146, Moscow, Bolshaja Pirogovskaya str., 19c1.

S.O. Nikogosyan¹

Doctor of Medicine, Leading Researcher,
Department of Oncogynecology.

K.I. Zhordania¹

Doctor of Medicine,
Leading Researcher,
Department of Oncogynecology.

S.A. Tyulyandin¹

Doctor of Medicine, Professor,
Head of Department
of Clinical Pharmacology
and Chemotherapy.

Введение: прогноз пациенток с диссеминированным раком яичников после первичной неоптимальной циторедукции остается неблагоприятным. Оптимальные подходы к проведению лекарственной терапии у данной категории пациенток остаются неизвестными. Мы изучили эффективность дозоинтенсивной химиотерапии в данной категории больных.

Пациенты и методы: было проведено нерандомизированное одноступенчатое исследование II фазы. Включались пациентки с III–IV стадиями эпителиального рака яичников, которым на первом этапе лечения была выполнена неоптимальная циторедукция (размер остаточной опухоли >10 мм). Проводилась дозоинтенсивная химиотерапия по схеме паклитаксел 80 мг/м² день 1, 8, 15 + карбоплатин AUC6 день 1, курсы каждые 21 день, всего – до 6 курсов лечения. Первичная конечная точка – выживаемость без прогрессирования (ВБП).

Статистическая гипотеза: по историческим данным 1-летняя ВБП в указанной категории пациенток составляет 51%. Для увеличения 1-летней ВБП до 70% необходимо включить 39 пациенток при $\alpha=0,05$ и $\beta=0,20$; вероятная потеря данных по 10% пациенток.

Результаты: в исследование включено 39 пациенток, медиана возраста – 56,9 лет, у 23% была IV стадия заболевания. Медиана наблюдения составила 24,0 мес. Показатель 1-летней ВБП составил 76,9%, медиана ВБП – 19,8 мес. Показатель 1-летней общей выживаемости составил 92,3%, медиана общей выживаемости (ОВ) не достигнута. Развитие тяжелой нейтропении, анемии, тромбоцитопении отмечено у 82,1%, 53,8%, 15,3% пациенток соответственно.

Заключение: результаты исследования показали высокую эффективность дозоинтенсивной химиотерапии в первой линии терапии диссеминированного рака яичников после неоптимальной циторедукции.

Ключевые слова: рак яичников, дозоинтенсивная химиотерапия, дозоуплотненная химиотерапия, неоптимальная циторедукция, субоптимальная циторедукция.

Introduction: patients with advanced ovarian cancer have unfavorable prognosis after primary debulking surgery if the size of residual tumor exceeds 1 cm. The optimal approaches to systemic treatment of these patients remain unknown. We evaluated the efficacy and safety of dose-dense chemotherapy in frontline treatment of ovarian cancer patients after upfront non-optimal debulking surgery.

Patients and methods: this was a non-randomized single-arm phase II trial. We enrolled patients with advanced (FIGO III–IV) epithelial ovarian who underwent non-optimal upfront debulking surgery with residual tumor size >10 mm. All patients were treated with dose-dense chemotherapy (i.e., paclitaxel 80 mg/m² day 1, 8, 15 + carboplatin AUC6 day 1, cycled every 21 days – 6 cycles). The primary end point of the trial was progression-free survival (PFS).

Statistical hypothesis: according to the historical data of our department, 1-year PFS in this category of patients equals to 51%. To increase 1-year PFS to 70%, 39 patients should be enrolled with $\alpha=0,05$ and $\beta=0,20$ and estimated data loss for 10% of patients.

Results: the study included 39 patients, median age was 56,9 years, 23% of patients had stage IV disease. Median follow-up was 24,0 months. The 1-year PFS was 76,9%, the median PFS was 19,8 months. The 1-year overall survival rate was 92,3% with median OS not reached with specified follow-up period. Severe neutropenia, anemia, thrombocytopenia was observed in 82,1%, 53,8%, 15,3% of patients, respectively.

Conclusion: the results of the study showed high efficacy of dose-dense chemotherapy as front line of treatment for advanced ovarian cancer patients after non-optimal upfront debulking surgery.

Keywords: ovarian cancer, dose-dense chemotherapy, dose-intensive chemotherapy, suboptimal debulking, non-optimal debulking.

Введение

Рак яичников (РЯ) – одна из ведущих причин смертности от опухолей женской репродуктивной системы, занимает седьмое место в структуре смертности от всех онкологических заболеваний среди женщин. Прирост заболеваемости составляет 4,80% в год [1]. Более чем в 70% случаев РЯ диагностируется

на поздних стадиях опухолевого процесса [2], что во многом обусловлено длительным бессимптомным течением заболевания, выходом опухолевых клеток за пределы яичников на ранних стадиях опухолевого процесса, а также отсутствием эффективных программ ранней диагностики этого заболевания [3].

Даже при поздних стадиях опухолевого процесса хирургический метод играет ведущую роль в лечении РЯ [4, 5]. В настоящее время выделяют полные (с удалением всех макроскопических очагов), оптимальные (объем остаточной опухоли <1 см) и неоптимальные (объем остаточной опухоли ≥1 см) циторедуктивные операции [6]. В совокупном анализе du Bois (n=3152) было показано, что размеры остаточной опухоли является важнейшим прогностическим фактором. Медиана общей выживаемости (ОВ) – 99,1 мес., 36,2 мес. и 29,6 мес. соответственно (p<0,0001) [7].

Пациентки после неоптимальной циторедукции относятся к наименее прогностически благоприятной группе. Попыткам улучшения результатов лечения этой категории пациенток было посвящено множество клинических исследований. В частности, результаты исследования ICON7 позволили выдвинуть гипотезу, что применение бевацизумаба может увеличить ОВ у пациенток с IV стадией РЯ и/или с III стадией после неоптимальной циторедукции [8], однако результаты исследования GOG-0218 не подтвердили эффективность бевацизумаба в этой подгруппе пациенток с точки зрения ОВ [9].

Действующими российскими и зарубежными клиническими рекомендациями в качестве возможной опции для первоначального лечения диссеминированного рака яичников указана дозоинтенсивная химиотерапия, однако показания к её проведению не определены [6, 10]. Результаты подгрупповых анализов рандомизированных исследований показали, что дозоинтенсивная химиотерапия может превосходить по интенсивности стандартную среди пациенток с неоптимальной циторедукцией [11, 12]. Данная статья посвящена предварительным результатам одноцентрового нерандомизированного исследования II фазы, посвященного изучению эффективности и безопасности применения дозоинтенсивной химиотерапии в лечении диссеминированного рака яичников у пациенток после первичной неоптимальной циторедукции.

Пациенты и методы

Дизайн исследования и критерии включения

Одноцентровое нерандомизированное исследование II фазы было проведено на базе отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Основными критериями включения в исследование были: наличие подписанного информированного согласия; возраст пациенток от 18 до 75 лет; морфологически подтвержденный рак яичников, фаллопиевых труб или первичный рак брюшины; проведение циторедуктивной операции на первом этапе в неоптимальном объеме (остаточная опухоль ≥1 см в диаметре) давностью не более 12 недель; отсутствие ранее проведенной химиотерапии или лучевой терапии по поводу рака яичников; общий

статус по шкале ECOG ≤2 баллов; нормальные показатели функции печени (активность «печеночных» трансаминаз ≤2,5 верхней границы нормы (ВГН), концентрация общего билирубина ≤1,5 ВГН). Участие пациенток с признаками угнетения костномозгового кроветворения (абсолютное число нейтрофилов ≤1,5*10⁹/л, тромбоцитов ≤100*10⁹/л), наличием декомпенсированной сопутствующей патологии не допускалось.

Всем пациенткам на первом этапе лечения выполнялась первичная циторедукция. Включение пациенток в исследование проводилось после подписания информированного согласия. Включенным пациенткам проводилось лечение по нижеуказанной схеме:

– Паклитаксел 80 мг/м² внутривенно капельно – день 1, 8, 15. Концентрат препарата растворялся в 250 или 500 мл NaCl 0,9% во флаконы, не содержащие поливинилхлорида (ПВХ) и вводился путем внутривенной инфузии при помощи системы, не содержащей ПВХ в течение 1 часа.

– Карбоплатин АUC6 внутривенно капельно – день 1. Карбоплатин вводился только в день 1 каждого курса лечения. Доза карбоплатина рассчитывалась по формуле Кальверта (Доза карбоплатина (мг) = 6*(КК+25)), где 6 – фиксированное значение (AUC), КК – клиренс креатинина, расчет которого выполнялся по формуле Кокрофта-Голта. Суммарная доза карбоплатина не могла превышать 1000 мг. Оценка концентрации креатинина в плазме крови и перерасчет дозы препарата осуществлялись перед каждым введением карбоплатина. Препарат растворялся на 500 мл NaCl 0,9% или 500 мл раствора декстрозы 5% и вводился в течение 1 часа путем внутривенной инфузии.

В случае если первоначальное состояние пациента требовало проведения терапии в редуцированных дозах, допускалось использование первоначальной дозы карбоплатина АUC5 с возможностью последующей эскалации дозы до стандартной при удовлетворительной переносимости терапии. Продолжительность курса лечения составляла 21 день. Всего проводилось 6 курсов. Перед каждым введением химиотерапевтических препаратов проводилась противорвотная терапия и стандартная премедикация к паклитакселу в соответствии с международными рекомендациями и действующей инструкцией к паклитакселу. Принимая во внимание возможные побочные эффекты длительного применения высоких доз глюкокортикостероидов, рекомендовалось постепенное снижение дозы дексаметазона вплоть до полной его отмены, если иное не требовалось для профилактики реакций гиперчувствительности и предупреждения/купирования эметогенных реакций.

В процессе лечения еженедельно контролировались показатели общего анализа крови (эритроциты, гемоглобин, лейкоциты с подсчетом лейкоцитарной

формулы, тромбоциты), допустимые значения для начала каждого последующего курса были: абсолютное количество нейтрофилов (АЧН) $\geq 1,0 \cdot 10^9/\text{л}$; количество тромбоцитов $\geq 100 \cdot 10^9/\text{л}$. В случае неудовлетворительных показателей крови введение не отменяется, а откладывается до восстановления показателей. В случае задержки сроков начала каждого очередного курса по причине гематологической или негематологической токсичности допускалась задержка его проведения, но не более чем на 3 недели. При необходимости более длительной отсрочки лечения пациентки исключались из исследования.

Перед 8 и 15 днем каждого курса терапии допустимые показатели были АЧН $\geq 0,7 \cdot 10^9/\text{л}$; количество тромбоцитов $\geq 50 \cdot 10^9/\text{л}$. В случае отсутствия восстановления показателей крови до допустимых значений, 8 или 15 дни курсов терапии отменялись и не восполнялись при проведении последующих курсов. В случае развития тяжелой гематологической и/или негематологической токсичности (дозолимитирующая токсичность), препятствующей проведению лечения, дозы препаратов могли быть редуцированы и/или назначались колониестимулирующие факторы.

Оцениваемые показатели

Первичной конечной точкой исследования была выживаемость без прогрессирования (ВБП), которая определялась как время от начала первого курса химиотерапии до прогрессирования (подтвержденного

при инструментальном обследовании и/или маркерного прогрессирования в соответствии с критериями Rustin [13]) или смерти пациентки от любой причины. Ключевые вторичные точки исследования включали общую ОВ пациенток, частоту объективного ответа (критерии RECIST1.1), а также профиль безопасности терапии в соответствии с терминологическими критериями STCAE 4.03. В качестве суррогатного маркера эффективности терапии для пациенток с неизмеряемыми проявлениями заболевания использовалась оценка концентрации опухолевого маркера СА-125 в плазме крови, динамика которого оценивается перед началом каждого курса лечения. После завершения первоначального лечения контрольные обследования проводились каждые 3 месяца.

Статистический дизайн

Отправной точкой для расчета количества пациенток послужили данные отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, согласно которым однолетняя выживаемость без прогрессирования пациенток с диссеминированным раком яичников после неоптимальной циторедукции составляет 51%. Для увеличения данного показателя до 70% в исследование необходимо было включить 40 пациенток при вероятности ошибки первого рода $\alpha=0,05$ и ошибки второго рода $\beta=0,20$ (мощность 80%), с учетом вероятной потери данных по 10% пациенток.

Таблица 1.

Демографические характеристики пациенток

Количество пациенток	39
Возраст, медиана	56,9 лет (39,6–75,6)
Стадия (FIGO):	
IIIС	30 (76,9%)
IV	9 (23,1%)
СА-125 до лечения (среднее)	339 (18,9–7768)
Гистологический вариант:	
Серозная аденокарцинома	36 (92,3%)
Эндометриоидная аденокарцинома	3 (7,7%)
Высокая степень злокачественности	39 (100%)
Общий статус по шкале ECOG:	
0–1 балл	29 (74,4%)
2 балла	9 (23,1%)
3 балла	1 (2,5%)
Статус генов BRCA1/2	
Выявлена мутация	12 (30,8%)
Мутаций не выявлено	16 (41,0%)
Мутационный статус неизвестен	11 (28,2%)

Результаты

Всего в период с 01.02.2016 г. по 01.12.2018 г. в исследование было включено 39 пациенток. Всем включенным пациенткам в соответствии с дизайном исследования была выполнена первичная неоптимальная циторедукция с размером остаточной опухоли >1 см. Демографические характеристики суммированы в таблице 1. Медиана возраста составила 56,9 лет. У 1 пациентки общий статус по шкале ECOG на момент включения в исследование составлял 3 балла; в соответствии с принципом «intention to treat» эта пациентка была включена в анализ эффективности терапии.

Медиана наблюдения составила 24 мес. (1,5–44,4 мес.). По результатам исследования показатель 1-летней ВБП составил 76,9% (95% ДИ 0,63–90,7%). Таким образом, первичная конечная точка исследования была достигнута. Медиана ВБП составила 19,8 мес. (95% ДИ 8,21–31,46). Медиана ОВ пациенток не была достигнута, показатель 1-летней ОВ составил 92,3% (95% ДИ 0,83–1,00), кривые Каплана-Майера по ВБП и ОВ пациенток представлены на рисунке 1.

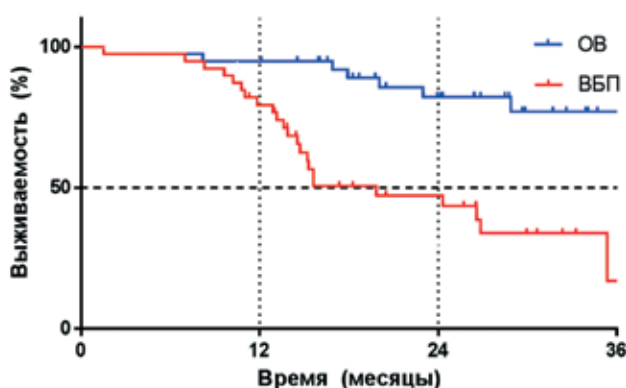


Рис. 1. Кривые Каплана-Майера по выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости пациенток после неоптимальной циторедукции на фоне дозоинтенсивной химиотерапии

Объективный ответ на химиотерапию I линии был оценен у 38 пациенток. Полный ответ на фоне проводимой химиотерапии был достигнут у 29 (76,4%) пациенток, еще у 9 (23,6%) была зарегистрирована частичная регрессия опухолевого процесса. У 1 пациентки объективный ответ на химиотерапию не был оценен по причине смерти во время лечения.

Данные по профилю безопасности и токсичность терапии представлены в таблице 2. Наиболее частыми нежелательными явлениями, регистрируемыми на фоне проведения дозоинтенсивной химиотерапии, были нейтропения, анемия, тромбоцитопения, а также астения и нейропатия. Потребность в проведении гемотранфузионной терапии была отмечена у 18 (46,1%) пациенток. Развитие тяжелой периферической полинейропатии было зарегистрировано только у 2 (5,1%) пациенток. Одна пациентка умерла на фоне проведения химиотерапии от тяжелой двусторонней пневмонии, не связанной с нейтропеническими осложнениями.

Обсуждение

Результаты крупных международных рандомизированных исследований показали противоречивые результаты в отношении эффективности дозоинтенсивных режимов химиотерапии в первой линии лечения РЯ. Японское рандомизированное исследование JCOG3016 (n=629) показало высокую эффективность использования дозоинтенсивной химиотерапии (паклитаксел 80 мг/м² день 1, 8, 15 + карбоплатин АУС6 день 1) в первой линии терапии РЯ. Медиана ВБП составила 28,2 мес. в группе дозоинтенсивной химиотерапии по схеме по сравнению с 17,5 мес. в группе стандартной терапии (ОР 0,76; p=0,0037), а медиана ОВ – 100,5 мес. и 62,2 мес. соответственно (ОР 0,79; p=0,039) [12]. При этом необходимо подчеркнуть, что вследствие межэтнических различий прямая экстраполяция этих данных на европейскую популяцию пациенток невозможна [14, 15].

Изучению эффективности такого подхода было посвящено несколько европейских исследований.

Таблица 2.

Профиль безопасности дозоинтенсивной химиотерапии

Осложнение	Степень 1–2	Степень 3–4
Нейтропения	94,8%	82,1%
Фебрильная нейтропения	не применимо	10,2%
Анемия	92,3%	53,8%
Тромбоцитопения	79,5%	15,3%
Астения	100,0%	7,7%
Полинейропатия	92,3%	2,5%
Тошнота	30,7%	10,2%
Рвота	12,8%	0%

В 2014 году были опубликованы результаты открытого рандомизированного исследования III фазы MITO-7 (n=810) [11]. Пациентки рандомизировались в группу дозоинтенсивной терапии (паклитаксел 60 мг/м² день 1, 8, 15 + карбоплатин AUC2 день 1, 8, 15) или в группу стандартной химиотерапии (паклитаксел 175 мг/м² день 1 + карбоплатин AUC6 день 1), курсы терапии проводились каждые 21 день. Медиана ВВП составила 17,3 мес. в группе еженедельной химиотерапии по сравнению с 18,3 мес. в группе стандартной терапии (ОР 0,96; p=0,66). Медиана ОВ достигнута не была ни в одной из групп, показатель расчетной 2-летней ОВ составил 78,9% и 77,3% соответственно (ОР 1,2; p=0,22). Была выявлена тенденция к увеличению ВВП при применении дозоинтенсивной химиотерапии среди пациенток, у которых была выполнена неоптимальная циторедукция (ОР 0,72; 95% ДИ 0,53–1,01).

В 2016 году были опубликованы результаты открытого исследования III фазы GOG 262 (n=692), чей дизайн соответствовал дизайну исследования JCOG 3016 [16]. Рандомизация проводилась в группу дозоинтенсивной химиотерапии (паклитаксел 80 мг/м² день 1, 8, 15 + карбоплатин AUC6 день 1) или в группу стандартной терапии (паклитаксел 175 мг/м² день 1 + карбоплатин AUC6 день 1), курсы терапии проводились каждые 21 день. На усмотрение лечащего врача допускалось применение бевацизумаба в дозе 15 мг/кг каждые 3 недели (фактор стратификации), препарат был назначен 84% пациенток. Проводилось до 6 курсов химиотерапии, бевацизумаб – до прогрессирования заболевания или возникновения неприемлемой токсичности. Медиана ВВП составила 14,7 мес. в группе дозоинтенсивной терапии по сравнению с 14,0 мес. в группе стандартного лечения (ОР 0,89; p=0,18). При этом в подгруппе пациенток, которые не получали терапию бевацизумабом (n=112), медиана ВВП составила 14,2 мес. и 10,3 мес. соответственно (ОР 0,62; p=0,03).

В 2017 году были представлены результаты рандомизированного исследования III фазы ICON8 (n=1566), посвященного изучению роли дозоинтенсивных режимов химиотерапии в первой линии

терапии диссеминированного РЯ [17]. Рандомизация осуществлялась в следующие группы: 1) паклитаксел 175 мг/м² день 1 + карбоплатин AUC5 день 1; 2) паклитаксел 80 мг/м² день 1, 8, 15 + карбоплатин AUC5 день 1; 3) паклитаксел 80 мг/м² день 1, 8, 15 + карбоплатин AUC2 день 1, 8, 15. Во всех группах курсы химиотерапии проводились каждые 3 недели, всего – до 6 курсов лечения. Факторами стратификации были: стадия заболевания, тип хирургического вмешательства (первичная или интервальная циторедукция), его результаты. Медиана ВВП в группе 1, группе 2 и группе 3 составила 17,9 мес., 20,6 мес. и 21,1 мес. соответственно (p>0,4); медиана ОВ – 46,5 мес., 48,1 мес. и 54,0 мес. Данные об эффективности дозоинтенсивной химиотерапии в подгруппе пациенток после неоптимальной циторедукции не были опубликованы.

Наше исследование продемонстрировало достаточно высокую частоту развития нежелательных явлений, в первую очередь – проявлений тяжелой гематологической токсичности на фоне проведения дозоинтенсивной химиотерапии. В частности, развитие тяжелой анемии было отмечено более чем у 50% пациенток. Результаты сопоставления данных нашего исследования и зарубежных работ представлены в таблице 3.

Как видно из таблицы 3, в различных популяциях пациенток были отмечены существенные различия в переносимости дозоинтенсивных режимов химиотерапии. Причиной этого могут быть межпопуляционные фармакогенетические различия. Полученные данные впервые иллюстрируют профиль безопасности дозоинтенсивных режимов химиотерапии в качестве первоначального лечения пациенток с диссеминированным РЯ в российской популяции.

Результаты крупных проспективных исследований не подтвердили превосходящей эффективности дозоинтенсивных режимов лечения в первой линии терапии рака яичников при использовании в неотребранной европейской популяции пациентов. Одним из наиболее важных предикторов течения болезни, по-прежнему остается качественное хирургическое лечение. Выделение клинических и молекулярно-генетических факторов прогноза эффективности

Таблица 3.

Данные по безопасности дозоинтенсивной терапии в различных исследованиях

Осложнение*	НМИЦ им. Н.Н. Блохина	JCOG 3016 [12]	GOG 262 [16]	GOG 252 [18]	ICON8 [17]
Анемия	54%	69%	36%	27%	13%
Тромбоцитопения	15%	44%	20%	18%	Н/Д
Нейтропения	82%	92%	72%	72%	Н/Д

* указаны данные по частоте развития нежелательных явлений ≥3 степени по классификации СТСАЕ; Н/Д – нет данных.

дозоинтенсивной химиотерапии может способствовать улучшению результатов лечения пациенток с наиболее высоким риском прогрессирования.

В рамках проведенного исследования впервые была проведена попытка оценки эффективности дозоинтенсивного режима среди прогностически неблагоприятной категории пациенток, у которых на первом этапе лечения была выполнена неоптимальная циторедуктивная операция. Первичная конечная точка исследования была достигнута, изучаемый режим лечения позволил улучшить показатель 1-летней ВП с 51% до 76,5%.

Заключение

Таким образом, результаты нашего исследования показали высокую эффективность дозоинтенсивной химиотерапии в первой линии терапии диссеминированного рака яичников у пациенток, которым была выполнена первичная неоптимальная циторедукция. Применение этого метода в указанной популяции пациенток заслуживает дальнейшего изучения, однако высокая частота развития нежелательных явлений может ограничивать его использование в рутинной клинической практике.

Список литературы

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) // Москва: МНИОИ им ПА Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. – 2019. – 250 с.
2. Wu S.-G., Wang J., Sun J.-Y., He Z.-Y., Zhang W.-W., Zhou J. Real-World Impact of Survival by Period of Diagnosis in Epithelial Ovarian Cancer Between 1990 and 2014 // *Frontiers in Oncology*. – 2019. – Vol. 9.
3. Henderson J.T., Webber E.M., Sawaya G.F. Screening for Ovarian Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force // *JAMA*. – 2018. – Vol. 319, № 6. – P. 595.
4. Cbi D.S., Musa F., Dao F., Zivanovic O., Sonoda Y., Leitao M.M., Levine D.A., Gardner G.J., Abu-Rustum N.R., Barakat R.R. An analysis of patients with bulky advanced stage ovarian, tubal, and peritoneal carcinoma treated with primary debulking surgery (PDS) during an identical time period as the randomized EORTC-NCIC trial of PDS vs neoadjuvant chemotherapy (NACT) // *Gynecologic Oncology*. – 2012. – Vol. 124, № 1. – P. 10–14.
5. Тюляндина А.С., Румянцев А.А., Морхов К.Ю., Нечушкина В.М., Тюляндин С.А. Ретроспективный анализ отдаленных результатов применения первичной циторедукции и предоперационной химиотерапии на первом этапе лечения больных III–IV стадий рака яичника // *Злокачественные опухоли*. – 2018. – Vol. 8, № 3. – С. 86–94.
6. Тюляндин С.А., Коломиец Л.Н., Морхов К.Ю., Нечушкина В.М., Покатаев И.А., Румянцев А.А., Тюляндина А.С., Урманчеева А.Ф., Хохлова С.В. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака яичников, первичного рака брюшины и рака маточных труб // *Злокачественные опухоли*. – 2019. – Vol. 9, № № 3s2. – С. 164–176.
7. Du Bois A., Reuss A., Pujade-Lauraine E., Harter P., Ray-Coquard I., Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: A combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: By the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO) // *Cancer*. – 2009. – Vol. 115, № 6. – P. 1234–1244.
8. Oza A.M., Cook A.D., Pfisterer J., Embleton A., Ledermann J.A., Pujade-Lauraine E., Kristensen G., Carey M.S., Beale P., Cervantes A., Park-Simon T.-W., Rustin G., Joly F., Mirza M.R., Plante M., Quinn M., Poveda A., Jayson G.C., Stark D., Swart A.M., Farrelly L., Kaplan R., Parmar M.K.B., Perren T.J. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial // *The Lancet Oncology*. – 2015. – Vol. 16, № 8. – P. 928–936.
9. Tewari K.S., Burger R.A., Enserro D., Norquist B.M., Swisher E.M., Brady M.F., Bookman M.A., Fleming G.F., Huang H., Homesley H.D., Fowler J.M., Greer B.E., Boente M., Liang S.X., Ye C., Bais C., Randall L.M., Chan J.K., Ferriss J.S., Coleman R.L., Agbajanian C., Herzog T.J., Di Saia P.J., Copeland L.J., Mannel R.S., Birrer M.J., Monk B.J. Final Overall Survival of a Randomized Trial of Bevacizumab for Primary Treatment of Ovarian Cancer // *Journal of Clinical Oncology*. – 2019. – Vol. 37, № 26. – P. 2317–2328.
10. NCCN Clinical Practice Guidelines. Ovarian Cancer. Version 01, 2018. – [Электронный ресурс] – URL: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf. Дата обращения: 03.12.2019.
11. Pignata S., Scambia G., Katsaros D., Gallo C., Pujade-Lauraine E., De Placido S., Bologna A., Weber B., Raspagliesi F., Panici P.B., Cormio G., Sorio R., Cavazzini M.G., Ferrandina G., Breda E., Murgia V., Sacco C., Cimieri S., Salinari V., Ricci C., Pisano C., Greggi S., Lauria R., Lorusso D., Marchetti C., Selvaggi L., Signoriello S., Piccirillo M.C., Di Maio M., Perrone F. Carboplatin plus paclitaxel once a week versus every 3 weeks in patients with advanced ovarian cancer (MITO-7): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial // *The Lancet Oncology*. – 2014. – Vol. 15, № 4. – P. 396–405.
12. Katsumata N., Yasuda M., Isonishi S., Takahashi F., Michimae H., Kimura E., Aoki D., Jobo T., Kodama S., Terauchi F., Sugiyama T., Ochiai K. Long-term results of dose-dense paclitaxel and carboplatin versus conventional paclitaxel and carboplatin for treatment of advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (JGOG 3016): a randomised, controlled, open-label trial // *The Lancet Oncology*. – 2013. – Vol. 14, № 10. – P. 1020–1026.

13. Rustin G.J.S., Timmers P., Nelstrop A., Shreeves G., Bentzen S.M., Baron B., Piccart M.J., Bertelsen K., Stuart G., Cassidy J., Eisenbauer E. Comparison of CA-125 and Standard Definitions of Progression of Ovarian Cancer in the Intergroup Trial of Cisplatin and Paclitaxel Versus Cisplatin and Cyclophosphamide // *Journal of Clinical Oncology*. – 2006. – Vol. 24, № 1. – P. 45–51.
14. Lob M., Chua D., Yao Y., Soo R.A., Garrett K., Zeps N., Platell C., Minamoto T., Kawakami K., Iacopetta B., Soong R. Can population differences in chemotherapy outcomes be inferred from differences in pharmacogenetic frequencies? // *The Pharmacogenomics Journal*. – 2013. – Vol. 13, № 5. – P. 423–429.
15. Phan V.H., Moore M.M., McLachlan A.J., Piquette-Müller M., Xu H., Clarke S.J. Ethnic differences in drug metabolism and toxicity from chemotherapy // *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. – 2009. – Vol. 5, № 3. – P. 243–257.
16. Chan J.K., Brady M.F., Penson R.T., Huang H., Birrer M.J., Walker J.L., Di Silvestro P.A., Rubin S.C., Martin L.P., Davidson S.A., Hub W.K., O'Malley D.M., Boente M.P., Michael H., Monk B.J. Weekly vs. Every-3-Week Paclitaxel and Carboplatin for Ovarian Cancer // *New England Journal of Medicine*. – 2016. – Vol. 374, № 8. – P. 738–748.
17. Clamp A., McNeish I., Dean A., Gallardo D., Kim J.W., O'Donnell D.M., Hook J., Coyle C., Blagden S., Brenton J., Naik R., Perren T., Sundar S., Cook A., James E., Swart A.M., Stenning S., Kaplan R., Ledermann J. ICON8: A GCIG phase III randomised trial evaluating weekly dose-dense chemotherapy integration in first-line epithelial ovarian/fallopian tube/primary peritoneal carcinoma (EOC) treatment: results of primary progression free survival (PFS) analysis // *Ann Oncol*. – 2017. – Vol. 28 (suppl 5). – P. 21.
18. Walker J.L., Brady M.F., Wenzel L., Fleming G.F., Huang H.Q., Di Silvestro P.A., Fujiwara K., Alberts D.S., Zheng W., Tewari K.S., Cohn D.E., Powell M.A., Van Le L., Davidson S.A., Gray H.J., Rose P.G., Agbajanian C., Myers T., Alvarez Secord A., Rubin S.C., Mannel R.S. Randomized Trial of Intravenous Versus Intraperitoneal Chemotherapy Plus Bevacizumab in Advanced Ovarian Carcinoma: An NRG Oncology/ Gynecologic Oncology Group Study // *Journal of Clinical Oncology*. – 2019. – Vol. 37, № 16. – P. 1380–1390.

References

1. Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Moscow: Herzen Moscow Research Institute – a branch of the Federal State Budget Scientific Research Center for Radiology of the Russian Ministry of Health. 2019: 250. (in Russ)
2. Wu S.-G., Wang J., Sun J.-Y., He Z.-Y., Zhang W.-W., Zhou J. Real-World Impact of Survival by Period of Diagnosis in Epithelial Ovarian Cancer Between 1990 and 2014. *Frontiers in Oncology*. 2019; 9. doi: 10.3389/fonc.2019.00639.
3. Henderson J.T., Webber E.M., Sawaya G.F. Screening for Ovarian Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018; 319(6): 595. doi: 10.1001/jama.2017.21421.
4. Chi D.S., Musa F., Dao F., Zivanovic O., Sonoda Y., Leitao M.M., Levine D.A., Gardner G.J., Abu-Rustum N.R., Barakat R.R. An analysis of patients with bulky advanced stage ovarian, tubal, and peritoneal carcinoma treated with primary debulking surgery (PDS) during an identical time period as the randomized EORTC-NCIC trial of PDS vs neoadjuvant chemotherapy (NACT). *Gynecologic Oncology*. 2012; 124(1): 10-14. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.08.014.
5. Tyulyandina A.S., Rumyantsev A.A., Morkhov K.Y., Nechushkina V.M., Tyulyandin S.A. Retrospective analysis of long-term survival outcomes of primary cytoreduction and neoadjuvant chemotherapy in patients with ovarian cancer stage IIIC–IV. *Malignant tumours*. 2018; 8(3): 86-94. (In Russ) doi: 10.18027/2224-5057-2018-8-3-86-94.
6. Tyulyandin S.A., Kolomiets L.N., Morkhov K.Yu., Nechushkina V.M., Pokataev I.A., Rumyantsev A.A., Tyulyandina A.S., Urmancheeva A.F., Khokhlova S.V. Practical guidelines for the treatment of ovarian cancer, primary peritoneal cancer, and tubal cancer. *Malignant tumors*. 2019; 9 (№3s2): 164-176. (in Russ) doi: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-164-176.
7. Du Bois A., Reuss A., Pujade-Lauraine E., Harter P., Ray-Coquard I., Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: A combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: By the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer*. 2009; 115(6): 1234-1244. doi: 10.1002/cncr.24149.
8. Oza A.M., Cook A.D., Pfisterer J., Embleton A., Ledermann J.A., Pujade-Lauraine E., Kristensen G., Carey M.S., Beale P., Cervantes A., Park-Simon T.-W., Rustin G., Joly F., Mirza M.R., Plante M., Quinn M., Poveda A., Jayson G.C., Stark D., Swart A.M., Farrelly L., Kaplan R., Parmar M.K.B., Perren T.J. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. *The Lancet Oncology*. 2015; 16(8): 928-936. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00086-8.
9. Tewari K.S., Burger R.A., Enserro D., Norquist B.M., Swisher E.M., Brady M.F., Bookman M.A., Fleming G.F., Huang H., Homesley H.D., Fowler J.M., Greer B.E., Boente M., Liang S.X., Ye C., Bais C., Randall L.M., Chan J.K., Ferriss J.S., Coleman R.L., Agbajanian C., Herzog T.J., Di Saia P.J., Copeland L.J., Mannel R.S., Birrer M.J., Monk B.J. Final Overall Survival of a Randomized Trial of Bevacizumab for Primary Treatment of Ovarian Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2019; 37(26): 2317-2328. doi: 10.1200/JCO.19.01009.
10. NCCN Clinical Practice Guidelines. Ovarian Cancer. Version 01, 2018. Available at the: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf. Accessed at: 03.12.2019.
11. Pignata S., Scambia G., Katsaros D., Gallo C., Pujade-Lauraine E., De Placido S., Bologna A., Weber B., Raspagliesi F., Panici P.B., Cormio G., Sorio R., Cavazzini M.G., Ferrandina G., Breda E., Murgia V., Sacco C., Cinieri S.,

Salutari V., Ricci C., Pisano C., Gregg S., Lauria R., Lorusso D., Marchetti C., Selvaggi L., Signoriello S., Piccirillo M.C., Di Maio M., Perrone F. Carboplatin plus paclitaxel once a week versus every 3 weeks in patients with advanced ovarian cancer (MITO-7): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2014; 15(4): 396-405. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70049-X.

12. Katsumata N., Yasuda M., Isonishi S., Takahashi F., Michimae H., Kimura E., Aoki D., Jobo T., Kodama S., Terauchi F., Sugiyama T., Ochiai K. Long-term results of dose-dense paclitaxel and carboplatin versus conventional paclitaxel and carboplatin for treatment of advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (JGOG 3016): a randomised, controlled, open-label trial. *The Lancet Oncology*. 2013; 14(10): 1020-1026. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70363-2.

13. Rustin G.J.S., Timmers P., Nelstrop A., Shreeves G., Bentzen S.M., Baron B., Piccart M.J., Bertelsen K., Stuart G., Cassidy J., Eisenbauer E. Comparison of CA-125 and Standard Definitions of Progression of Ovarian Cancer in the Intergroup Trial of Cisplatin and Paclitaxel Versus Cisplatin and Cyclophosphamide. *Journal of Clinical Oncology*. 2006; 24(1): 45-51. doi: 10.1200/JCO.2005.01.2757.

14. Lob M., Chua D., Yao Y., Soo R.A., Garrett K., Zeps N., Platell C., Minamoto T., Kawakami K., Iacopetta B., Soong R. Can population differences in chemotherapy outcomes be inferred from differences in pharmacogenetic frequencies? *The Pharmacogenomics Journal*. 2013; 13(5): 423-429. doi: 10.1038/tpj.2012.26.

15. Phan V.H., Moore M.M., McLachlan A.J., Piquette-Miller M., Xu H., Clarke S.J. Ethnic differences in drug metabolism and toxicity from chemotherapy. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2009; 5(3): 243-257. doi: 10.1517/17425250902800153.

16. Chan J.K., Brady M.F., Penson R.T., Huang H., Birrer M.J., Walker J.L., Di Silvestro P.A., Rubin S.C., Martin L.P., Davidson S.A., Hub W.K., O'Malley D.M., Boente M.P., Michael H., Monk B.J. Weekly vs. Every-3-Week Paclitaxel and Carboplatin for Ovarian Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2016; 374(8): 738-748. doi: 10.1056/NEJMoa1505067.

17. Clamp A., McNeish I., Dean A., Gallardo D., Kim J.W., O'Donnell D.M., Hook J., Coyle C., Blagden S., Brenton J., Naik R., Perren T., Sundar S., Cook A., James E., Swart A.M., Stenning S., Kaplan R., Ledermann J. ICON8: A GCIG phase III randomised trial evaluating weekly dose-dense chemotherapy integration in first-line epithelial ovarian/ fallopian tube/ primary peritoneal carcinoma (EOC) treatment: results of primary progression free survival (PFS) analysis. *Ann Oncol*. 2017; 28 (suppl 5): 21. doi: 10.1093/annonc/mdx440.039.

18. Walker J.L., Brady M.F., Wenzel L., Fleming G.F., Huang H.Q., Di Silvestro P.A., Fujiwara K., Alberts D.S., Zheng W., Tewari K.S., Cohn D.E., Powell M.A., Van Le L., Davidson S.A., Gray H.J., Rose P.G., Aghajanian C., Myers T., Alvarez Secord A., Rubin S.C., Mannel R.S. Randomized Trial of Intravenous Versus Intraperitoneal Chemotherapy Plus Bevacizumab in Advanced Ovarian Carcinoma: An NRG Oncology/ Gynecologic Oncology Group Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2019; 37(16): 1380-1390. doi: 10.1200/JCO.18.01568.