

Д.Н. Красиленко  
А.Б. Винницкая  
В.С. Свищицкий  
А.В. Турчак

Институт онкологии  
АМН Украины, Киев, Украина

**Ключевые слова:** первичный рак фаллопиевой трубы, адьювантная химиотерапия, этопозид.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ АДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНЫМ РАКОМ ФАЛЛОПИЕВОЙ ТРУБЫ

**Резюме.** Проанализированы результаты комбинированного лечения 41 больной первичным раком фаллопиевой трубы с применением различных схем адьювантной полихимиотерапии. Использование разработанной нами схемы полихимиотерапии: 1-й день — цисплатин ( $100 \text{ мг/м}^2$ ) или карбоплатин ( $450 \text{ мг/м}^2$ ) интраперитонеально, 1–3-й день — этопозид ( $120 \text{ мг/м}^2$ ) внутривенно, 2-й день — циклофосфамид ( $800 \text{ мг/м}^2$ ) внутривенно каждые 3–4 нед, 6 курсов — дает возможность повысить эффективность лечения и снизить общую токсичность.

Первичный рак фаллопиевой трубы (ПРФТ) встречается крайне редко, частота его колеблется от 0,18 до 1,16% среди новообразований женских половых органов. Диагностика ПРФТ сложна — почти в 95% случаев диагноз устанавливается только после лапаротомии или гистологического исследования удаленного препарата. Чрезвычайно агрессивное течение заболевания — показатель общей 5-летней выживаемости варьирует от 14 до 36,5% — диктует необходимость усовершенствования методов диагностики, модернизации существующих и разработки новых схем полихимиотерапии (ПХТ) [2, 4, 6].

В комплексном подходе к лечению больных ПРФТ ПХТ, наряду с хирургическим методом, является основным звеном. Сегодня известно около двух десятков химиопрепаратов, обладающих активностью при ПРФТ. Препаратами выбора в настоящее время являются производные платины и комбинации на их основе. Согласно данным литературы по оценке эффективности различных схем ПХТ при ПРФТ, имеется возможность улучшения результатов лечения за счет применения новых компонентов в схемах ПХТ, постепенного повышения доз и интенсивности режимов введения цитостатиков [3, 6, 7].

Роль лучевой терапии неопределенна. По мнению отдельных авторов, этот метод достаточно эффективен и необходим, особенно в случаях наличия остаточной опухоли, ограниченной малым тазом. Однако высокая частота развития экстратазовых рецидивов у пациентов, получавших послеоперационную лучевую терапию, является важным аргументом против такой стратегии [4].

Сроки появления рецидивов в зависимости от стадии ПРФТ и метода лечения составляют в сред-

нем 12–18 мес. В 50–80% случаев метастазы локализуются внебрюшинно либо имеется их сочетание с интраперитонеальными метастазами [4].

Результаты нескольких исследований свидетельствуют о высокой противоопухолевой активности этопозиды у больных с резистентными и рецидивирующими формами рака яичника; в то же время возможность его применения при ПРФТ в различных режимах, способах введения, дозах и комбинациях с другими химиопрепаратами изучена недостаточно [1, 3, 5]. Изложенное послужило основанием для проведения настоящего исследования.

Целью работы явилась оценка результатов адьювантного использования в комбинированном лечении больных ПРФТ разработанной нами схемы ПХТ, включающей карбоплатин (или цисплатин), этопозид, циклофосфамид.

### ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены сведения о 41 больной ПРФТ, которые лечились в отделении онкогинекологии Института онкологии АМН Украины. Больных распределили на три группы. В 1-ю (основную) группу включили 11 пациенток, у которых адьювантно применяли внутрибрюшную и системную ХТ (ВБХТ + СХТ) по разработанной схеме (карбоплатин (или цисплатин), этопозид, циклофосфамид). В контрольные группы (данные архивного материала) были включены 14 больных, которым адьювантно применяли ВБХТ + СХТ по схеме CAP (2-я группа), и 16 больных, которым проводили адьювантную СХТ без использования производных платины (3-я группа). Сравнительный анализ, проведенный с учетом таких прогностических факторов, как возраст, стадия заболевания, гистологический тип опухоли и объем оперативного вмешательства, не выявил суще-

ственных различий между основной и контрольными группами больных ПРФТ.

Всем больным 1-й группы (в возрасте от 45 до 68 лет) было проведено хирургическое лечение: 8 больным выполнена экстирпация матки с придатками и резекция сальника (РС) (двум из них дополнительно произведены холецистэктомия и аппендэктомия), 1 — надвлагалищная ампутация матки с придатками и РС, 1 — расширенная пангистерэктомия с РС, 1 (в связи с распространением процесса) — биаднексэктомия и РС. Стадию заболевания определяли по классификации FIGO (1991): II стадия выявлена у 1 (9,1%) больной, III — у 8 (72,7%), IV — у 2 (18,1%).

Размеры остаточной (резидуальной) опухоли в малом тазу у 5 (45,5%) пациенток не превышали 2–5 см. Микрометастазы в париетальной и висцеральной брюшине диагностированы у 6 (54,5%) больных. Прорастание или инфильтрация стенок прямой кишки выявлены у 2 (18,1%), сигмовидной ободочной кишки — у 3 (27,3%), мочевого пузыря — у 1 (9,1%), асцитная форма рака — у 4 (36,3%), метастазы в забрюшинных лимфатических узлах — у 3 (27,3%) больных. Метастатическое изменение печени, подтвержденное данными УЗИ и компьютерной томографии (КТ), отмечали в 2 (18,1%) случаях; функция печени при этом не была изменена. Наличие метастазов в большом сальнике было подтверждено морфологически у 10 (90,9%) больных ПРФТ, которым производили оментэктомию, что свидетельствует о необходимости его удаления.

При гистологическом исследовании железисто-слизистый рак диагностирован у 5 (45,4%), железисто-папиллярный — у 6 (54,5%) больных; в 6 (54,5%) случаях превалировал низкодифференцированный, в 5 (45,4%) — умеренно-дифференцированный ПРФТ. В 5 (45,4%) случаях наблюдалось двустороннее поражение фаллопиевых труб, в 4 (36,3%) — поражение левой и в 2 (18,1%) — правой фаллопиевой трубы.

Адьювантную ПХТ проводили по разработанной нами схеме: 1-й день — цисплатин (100 мг/м<sup>2</sup>) или карбоплатин (450 мг/м<sup>2</sup>) интраперитонеально, 1–3-й день — этопозид (120 мг/м<sup>2</sup>) внутривенно, 2-й день — циклофосфамид (800 мг/м<sup>2</sup>) внутривенно каждые 3–4 нед, всего 6 курсов. У всех больных для снижения токсичности ПХТ проводили на фоне гипергидратации с применением 5НТ-3 блокаторов (ондансетрон, трописетрон) и адекватной симптоматической терапии.

Непосредственные результаты лечения оценивали согласно критериям, предложенными ВОЗ и Международным противораковым союзом (UICC). Влияние действия противоопухолевых средств в режиме адьювантного курса ПХТ оценивали по данным клинического осмотра, УЗИ, КТ и показателям СА-125. Для изучения токсических проявлений ХТ учитывали жалобы больных, показатели периферической крови, мочи, содержание общего белка, креатинина, мочевины, билирубина, активность аминотрансфераз и щелочной фосфатазы в сыворотке крови. Оценку побочных реакций проводили согласно рекомендациям ВОЗ и UICC для учета токсичности,

после каждого курса ПХТ. Для статистического анализа данных был использован метод Фишера.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Адьювантная ХТ по схеме карбоплатин (или цисплатин), этопозид и циклофосфамид (СЕР) проведена 11 больным; всем больным — по 6 курсов лечения. Оценка показателей эффективности комбинированного лечения больных ПРФТ приведена в таблице. Использовали только клинические критерии оценки ремиссии. Сроки наблюдения за больными, которых лечили с применением схемы СЕР, — от 7 до 29 мес; медиана выживаемости в этой группе больных еще не достигнута.

Таблица  
Показатели эффективности комбинированного лечения больных ПРФТ

Показатель	Группа больных		
	1-я (ВБХТ + СХТ, СЕР, n = 11)	2-я (ВБХТ + СХТ, САР, n = 14)	3-я (СХТ без препаратов платины, n = 16)
Общий объективный эффект, %	90,9	85,7	81,3
Полная ремиссия, %	72,7*	42,9	31,3
Частичная ремиссия, %	9,1	28,6	12,5
Стабилизация, %	9,1	14,3	37,5
Прогрессирование, %	9,1	14,3	18,8
Длительность ремиссии (мес), %	21,2*	22,8	17,3

\*  $p < 0,05$  при сравнении с 3-й группой.

Проведя анализ показателей в основной и контрольных группах, установили, что полная ремиссия у пациенток 1-й группы встречалась достоверно чаще ( $p = 0,036$ ), чем у пациенток 3-й группы. Отмечена тенденция снижения общего объективного эффекта от 1-й к 3-й группе. Показатель полной ремиссии во 2-й группе достоверно не отличался от такового в 1-й и 3-й группах; показатель частичной ремиссии был несколько выше ( $p > 0,05$ ). На уровне тенденции отмечалось повышение показателя стабилизации процесса от 1-й к 3-й группе, то же отмечено и в отношении показателя прогрессирования опухолевого процесса. Таким образом, по трем из пяти проанализированных показателей предложенная схема ПХТ (1-я группа больных) достоверно или на уровне тенденции была более эффективной. Исходя из полученных данных, рассчитана степень различия, составившая 0,02. На момент анализа результатов применения предложенной схемы длительность ремиссии у пациенток 1-й группы была достоверно больше, чем в 3-й группе.

Тяжелые осложнения в процессе лечения не возникали. У 2 больных отмечены слабо выраженные реакции гиперчувствительности, главным образом приливы и сыпь, что не требовало прекращения лечения. Нейтропения I–II степени выявлена у 2 (18,1%) больных, анемия III степени — у 5 (45,4%), IV степени — у 1 (9,1%). Периферическая нейропатия, проявляющаяся в форме парестезий, отмечалась у 6 больных, алоpecia — в 100% случаев, но она была полностью обратима. Артралгии и миалгии носили непостоянный характер, наблюдались у 4 пациенток.

Анализ побочных и токсических эффектов при использовании схемы СЕР в сравнении со схемой САР показал снижение частоты проявлений нефротоксич-

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ности при применении первой схемы — 36,3 и 57,2% соответственно, что достигнуто за счет использования у этих больных преимущественно карбоплатина. Выявлена высокая кардиотоксичность при применении схемы CAP (71,4% случаев); при проведении схемы CEP она зарегистрирована в 9,1% случаев. Частота таких побочных эффектов, как тошнота и рвота, у больных 1-й группы также была ниже, чем у больных 2-й группы, — 54,5 и 71,4% соответственно. Таким образом, анализ побочных эффектов у больных ПРФТ выявил значительное преимущество схемы CEP.

Исследование не закончено, представленные данные носят предварительный характер, однако достаточно четко свидетельствуют о перспективности использования схемы CEP при комбинированном лечении больных ПРФТ.

### ВЫВОДЫ

1. Применение разработанной схемы адьювантной ПХТ — карбоплатин (или цисплатин), этопозид и циклофосфамид — в комбинированном лечении больных ПРФТ позволило достичь общего объективного эффекта в 90,9% случаев с полной клинической ремиссией у 72,7% пациенток.

2. Непосредственные и ближайшие результаты использования схемы CEP свидетельствуют о возможности повысить эффективность лечения этой тяжелой категории больных при снижении общей токсичности, что позволяет рекомендовать ее для более широкого применения.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Информация о лекарственных средствах для специалистов здравоохранения. Вып. Лекарственные средства, применяемые в онкологии. Москва: РЦ «Фармамединфо», 1999: 102–7.
2. Руководство по онкогинекологии/Под ред ЯВ Бохман. Санкт-Петербург, 2002: 473–5.
3. **Ермаков НБ.** Комбинированная химиотерапия больных распространенным раком яичников [Автореф дис ... канд мед наук]. Минск, 1999. 20 с.

4. **Baekeland M, Kockx M, Wesling F, Gerris J.** Primary adenocarcinoma of the fallopian tube. Review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 1993; **3** (2): 65–71.

5. **Rose PG, Rodriguez M, Waggoners S, et al.** Phase I study of paclitaxel, carboplatin, and increasing days of prolonged oral etoposide in ovarian, peritoneal, and tubal carcinoma: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2000; **18** (16): 2957–62.

6. **Peters WA (III), Andersen WA, Hopkins MP.** Results of chemotherapy in advanced carcinoma of the fallopian tube. *Cancer* 1989; **63** (5): 836–838.

7. **Wagenaar HC, Pecorelli S, Vergote I, et al.** Phase II study of a combination of cyclophosphamide, adriamycin and cisplatin in advanced fallopian tube carcinoma. An EORTC gynecological cancer group study. *European Organization for Research and Treatment of Cancer. Eur J Gynaecol Oncol* 2001; **22** (3): 187–93.

### EFFECTS OF VARIOUS ADJUVANT CHEMOTHERAPY SCHEDULES IN COMBINED TREATMENT OF PATIENTS WITH PRIMARY FALLOPIAN TUBE CANCER

*D.N. Krasilenko, A.B. Vinnitska,  
V.S. Svintsitsky, A.V. Turchak*

**Summary.** *The paper analyses the effects of various schedules of adjuvant polychemotherapy in combined treatment of 41 patients with primary Fallopian tube cancer. The original schedule of polychemotherapy developed by the authors (cisplatin (100 mg/mI) or carbonplatin (450 mg/mI) intraperitoneally at day 1, etoposide (120 mg/mI) intravenously at days 1 through 3, and cyclophosphamide (800 mg/mI) intravenously at day 2 — every 3 or 4 weeks, 6 sessions) is shown to increase the efficacy of treatment and reduce total toxicity.*

**Key Words:** primary Fallopian tube cancer, adjuvant chemotherapy, etoposide.

#### Адрес для переписки:

Красиленко Д.Н.  
03022, Киев, ул. Ломоносова, 33/43  
Институт онкологии АМН Украины,  
отделение онкогинекологии