

УДК 618.11006.6085.277.3

DOI: 10.22141/oncology.2.1.2019.165445

Колеснік О.П., Каджоян А.В., Кабаков А.О., Кузьменко В.О.
Запорізький обласний онкологічний диспансер, м. Запоріжжя, Україна
Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна

Затримка циклів та редукція дози хіміотерапії знижують ефективність лікування хворих на рак яєчників

For cite: *Praktična onkologija*. 2019;2(1):2-7. doi: 10.22141/oncology.2.1.2019.165445

Резюме. Щорічно у всьому світі діагностується 205 тис. нових випадків раку яєчників (РЯ) та 125 тис. смертей від даної патології. Стандартним підходом до лікування пацієток з III–IV стадіями епітеліального РЯ є первинна циторедукція з подальшою ад'ювантною хіміотерапією або неoad'ювантна хіміотерапія з подальшою циторедукцією. Численні дослідження продемонстрували безпеку і добру переносимість комбінованої паліативної хіміотерапії (ПХТ) на основі препаратів платини у пацієток з РЯ, однак у частини пацієток токсичність, викликана використанням хіміопрепаратів, призводить до затримки циклів та редукції доз ПХТ. У метааналізі, який провели Olawaiye і співавт. (2018 р.), оцінено вплив модифікації дози ПХТ на результат лікування пацієток з РЯ. У дослідженні в групі пацієток без модифікації доз ПХТ медіана безрецидивної виживаності становила 17,5 місяця, в той час як у пацієток з модифікаціями доз ПХТ даний показник становив 9,9 місяця ($p = 0,001$). У пацієток без модифікації доз ПХТ спостерігалася статистично значуща перевага за показником загальної виживаності (ЗВ) (48,0 проти 28,7 місяця у пацієток з модифікаціями доз ПХТ) ($p = 0,021$). В іншому дослідженні в пацієток, у яких затримка циклів спостерігалася 1 раз, медіана ЗВ становила 2,5 року, у жінок з 2 та більше затримками циклів медіана ЗВ становила 1,7 року ($p = 0,03$), в той час як у жінок без затримки доз даний показник становив 4,0 року ($p = 0,02$). І затримка з проведенням циклів ПХТ, і редукція доз хіміопрепаратів є факторами, здатними знижувати ефективність хіміотерапії. Необхідно уникати вищевказаних явищ для забезпечення ефективності хіміотерапії раку яєчників.

Ключові слова: рак яєчників; поліхіміотерапія; затримка циклів; редукція дози; ефективність лікування

Щорічно у всьому світі діагностується 205 тис. нових випадків раку яєчників (РЯ) та 125 тис. смертей від даної патології. У зв'язку з цим РЯ є найнесприятливішим онкогінекологічним захворюванням [1]. У США в 2016 році було зареєстровано 22 280 нових випадків захворюваності та 14 240 (63,9 %) — смертності від РЯ відповідно [2]. В Україні, згідно з даними канцер-реєстру, в 2016 році виявлено 3392 нових випадки захворюваності та 1823 (53,7 %) випадки смерті від РЯ. Стандартним підходом до лікування пацієток з III–IV стадіями епітеліального РЯ є первинна циторедукція з подальшою ад'ювантною хіміотерапією або неoad'ювантна хіміотерапія з подальшою циторедукцією [3].

В останні роки відзначається прогрес у лікуванні поширеного РЯ. Так, показники 5-річної загальної виживаності (ЗВ) у пацієток з III–IV стадіями РЯ в 1977

році становили 37,0 %, а в 2006 році — 45,0 % відповідно. Це сталося за рахунок використання сучасних хіміопрепаратів, а саме карбоплатину та паклітакселу, що на сьогодні є стандартом лікування пацієток з РЯ III–IV стадій [4]. Так само ЗВ покращилася за рахунок вдосконалення хірургічної техніки (проведення циторедуктивної операції) [5] і використання внутрішньочеревного шляху введення хіміопрепаратів [6–16]. Сучасні рекомендації з хіміотерапевтичного лікування РЯ вказують на необхідність проведення шести курсів хіміотерапії. Збільшення кількості циклів або дози хіміотерапії не призводить до покращення показників ЗВ і безрецидивної виживаності (БРВ) [21].

Численні дослідження продемонстрували безпеку та добру переносимість комбінованої паліативної хіміотерапії (ПХТ) на основі препаратів платини у па-

цієнок з РЯ, однак у частини пацієнок токсичність, викликана використанням хіміопрепаратів, призводить до затримки циклів ПХТ [26–34].

Редукція доз і затримка проведення циклів хіміотерапії були вивчені в декількох клінічних дослідженнях [17–20].

У дослідженні Family і співавт. (2016 р.) вивчалось питання редукції дози і затримки проведення циклів ПХТ у пацієнтів із злоякісними новоутвореннями. У дослідження включено 3995 пацієнтів, із них 204 пацієнтки з РЯ. Взагалі у 37 % пацієнтів спостерігалася затримка циклів ПХТ, тоді як у 26 % було зниження дози.

Кількість циклів ПХТ, що потребували затримки проведення або зниження доз хіміопрепаратів, збільшувалася залежно від наявності анемії після попереднього циклу лікування. Всього такі цикли відзначені в 39,8–62,8 % пацієнтів (залежно від ступеня анемії). У 26,0 % пацієнтів затримка циклу або редукція доз ПХТ спостерігалася з інших причин (тромбоцитопенія, лейкопенія та ін.).

Так само в клінічних дослідженнях вивчалось питання впливу модифікації доз ПХТ на показники ЗВ і БРВ. Так, в дослідження GOG-182 включені пацієнтки з III–IV стадією РЯ, які отримували хіміотерапію на основі карбоплатину (AUC-6) і паклітакселу (175 мг/м²). Пацієнткам, у яких спостерігалася значна токсичність, виконувалася модифікація дози хіміотерапії (зменшення дози та/або затримка циклу). У дослідженні продемонстровано, що БРВ і ЗВ були статистично значимо пов'язані з модифікацією дози хіміопрепаратів [22].

У метааналізі, який провели Olawaiye і співавт. (2018 р.) [22], оцінено вплив модифікації дози ПХТ на результат лікування пацієнок з РЯ, а саме на показники ЗВ і БРВ. Найбільш поширена схема ПХТ в даному дослідженні — карбоплатин (AUC-6) і паклітаксел 175 мг/м² в перший день циклу. Дана схема признача-

лася кожні 3 тижні протягом 6–8 циклів. Редукція дози в даному дослідженні описана як зниження дози ПХТ ≥ 15 % від дози 1-го циклу, а затримка циклу ПХТ — як затримка проведення ПХТ на ≥ 3 тижні від попереднього циклу. В цілому в дослідження включено 738 пацієнок з III–IV стадіями РЯ. Зниження дози або затримка циклу ПХТ були потрібні у 229 (31 %) пацієнок.

Показники БРВ і ЗВ показані на рис. 1, 2. Медіана БРВ в групі без модифікації доз ПХТ становила 17,5 місяця (95% ДІ 16,4–19,1), в той час як у пацієнок з модифікаціями доз ПХТ даний показник становив 9,9 місяця (95% ДІ 6,67–12,5), $p = 0,001$. Медіана ЗВ у пацієнок без модифікації доз ПХТ становила 48,0 місяця (95% ДІ 42,7–53,3), в той час як у пацієнок з модифікаціями доз ПХТ даний показник становив 28,7 місяця (95% ДІ 22,3–35,0), $p = 0,021$ [22].

Таким чином, на підставі отриманих даних можна дійти висновку, що редукція доз хіміопрепаратів є фактором, здатним впливати на ефективність проведеного лікування у пацієнок з РЯ.

Раніше проведені дослідження так само показують, що відсутність редукції дози та затримки циклів ПХТ пов'язана з максимальною ефективністю проведеного лікування [17, 26].

Так, в 2015 році опубліковані результати дослідження Joseph та ін. [28], в якому автори оцінили вплив затримки циклів і зниження доз ПХТ на ЗВ у літніх пацієнок з II–IV стадіями РЯ.

З 157 пацієнок, які отримали хіміотерапію, шість циклів ПХТ завершили 106 (67,5 %) жінок, із яких у 55 (35 %) спостерігалася редукція дози, а у 72 (46 %) була щонайменше одна затримка циклу ПХТ. Затримка циклів ПХТ здійснювалася через такі фактори, як анемія ($n = 22$), нейтропенія ($n = 16$) і алергічні реакції ($n = 5$) відповідно. У пацієнок, які завершили очікувану кількість циклів ПХТ, показники редукції дози та затримки циклів ПХТ становили 35 та 47 % відповідно.

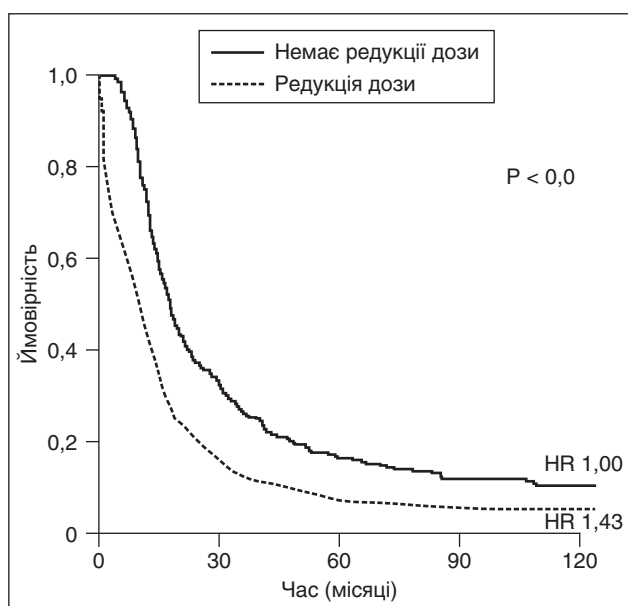


Рисунок 1. Показники БРВ у пацієнок з РЯ залежно від редукції дози хіміотерапії

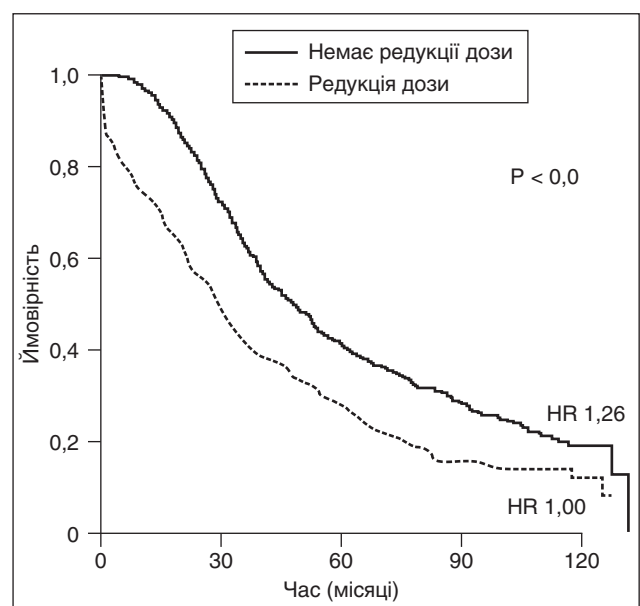


Рисунок 2. Показники ЗВ у пацієнок з РЯ залежно від редукції дози хіміотерапії

На рис. 3 показано дані ЗВ пацієток, у яких затримка циклів спостерігалася 1 раз, медіана ЗВ становила 2,5 року (А), у жінок з 2 та більше затримками циклів медіана ЗВ становила 1,7 року (Б) ($p = 0,03$), в той час як у жінок без затримки доз даний показник становив 4,0 року відповідно (А, Б) ($p = 0,02$). Однак редукція дози ПХТ не впливала на ЗВ пацієток з РЯ ($p = 0,41$).

Щоб оцінити незалежні фактори, пов'язані з ЗВ, був проведений багатофакторний аналіз, що включав вік пацієток, стадію захворювання, затримку проведення циторедукції, ступінь циторедукції, загальну кількість отриманих циклів і затримку циклів ПХТ (табл. 1).

Ці дані свідчать про те, що затримка циклу ПХТ у пацієток з РЯ є незалежним негативним прогностичним фактором ЗВ [28].

Затримка проведення циклів ПХТ і редукція доз хіміопрепаратів є факторами, здатними знижувати ефективність проведеного лікування. З усіх згаданих раніше досліджень найчастішою причиною затримки циклів і редукції доз ПХТ є гематологічна токсичність, а саме анемія, тромбоцитопенія, лейкопенія та нейтропенія.

Рішенням даної проблеми є профілактика даних станів шляхом проведення премедикації до та після введення ПХТ, що, в свою чергу, дає можливість контролювати гематологічні показники.

Згідно з рекомендаціями NCCN (Національна всеосяжна мережа раку) та ESMO (Європейське співтовариство медичної онкології) 2018 року, рекомендовано

профілактику та лікування даних станів. Так, для лікування анемії використовуються дві групи препаратів. До першої групи належать препарати заліза, однак дані препарати доцільно приймати при умові абсолютного (рівень сироваткового феритину менше 30 нг/мл та сатурація трансферину менше 15 %) або відносного дефіциту заліза (рівень сироваткового феритину менше 800 нг/мл та сатурація трансферину менше 20 %) незалежно від рівня гемоглобіну. Друга група препаратів включає стимулятори еритропоезу. Згідно з даними метааналізу Clark (2002), при використанні еритропоетинів спостерігалось зменшення кількості гемотрансфузій та покращення якості життя онкологічних пацієнтів. На сьогодні до використання у клінічній практиці схвалено такі препарати: епоетин α , епоетин β та дарбепоетин α .

Одним із найрозповсюдженіших та найнебезпечніших небажаних явищ при використанні хіміотерапії є лейкопенія. Згідно з рекомендаціями NCCN, використання колонієстимулюючих факторів рекомендовано пацієнтам, у яких ризик розвитку фебрильної нейтропенії $> 10\%$. Згідно з метааналізом Shitara (2010), використання стимуляторів лейкопоезу для лікування вторинної лейкопенії покращує прогноз пацієнтів за рахунок утримання інтенсивності дози. На сьогодні препаратами з найвищим ступенем доказовості є філграстим та пегфілграстим.

На сьогодні невирішеним залишається питання лікування тромбоцитопенії, викликаної прийомом

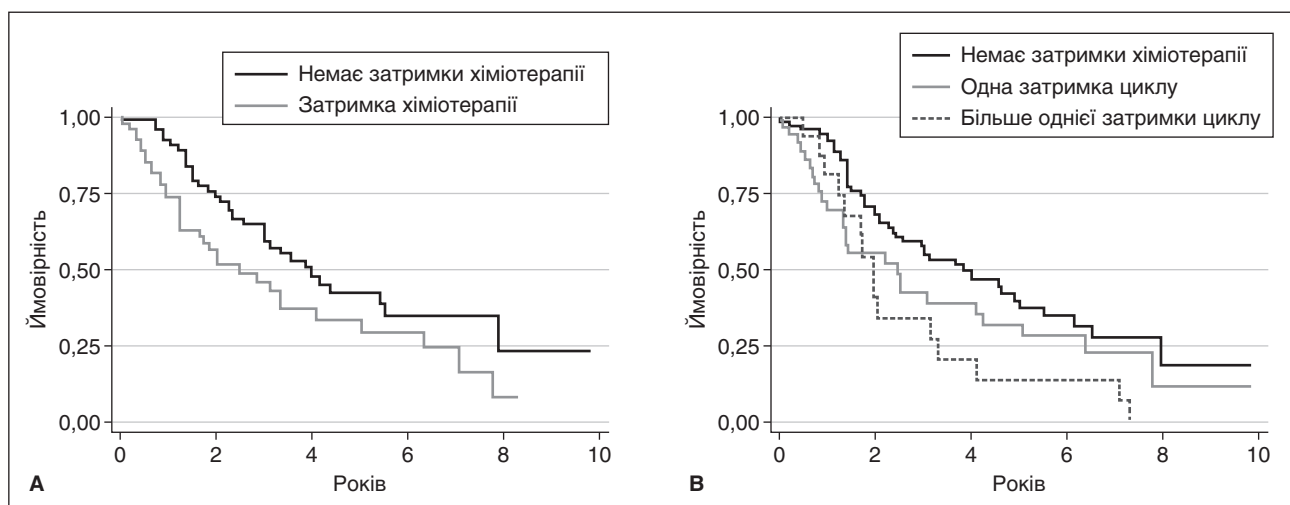


Рисунок 3. Загальна виживаність у пацієток із затримкою хіміотерапії та без неї

Таблиця 1. Незалежні фактори, пов'язані з ЗВ, у пацієток з РЯ

Фактори	Співвідношення ризиків	95% ДІ	P
Вік	1,02	0,98–1,06	0,42
Стадія	1,64	1,07–2,521	0,023
Відстрочка циторедукції	1,17	0,67–2,07	0,57
Ступінь циторедукції	0,63	0,36–1,11	0,11
Затримка циклів ПХТ	1,75	1,09–2,82	0,02
Загальна кількість отриманих циклів	0,93	0,81–1,05	0,23

хіміопрепаратів. Карбоплатин і паклітаксел загрожують високою частотою розвитку тромбоцитопенії (58 і 59 % відповідно) і відстроченням проведення циклів ПХТ [35]. Загальноприйнятими протипоказаннями до проведення хімотерапії є зниження рівня тромбоцитів до $< 100 \times 10^9/\text{л}$ [36]. Традиційним підходом до терапії даного стану є переливання тромбоцитарної маси при рівні тромбоцитів $< 20 \times 10^9/\text{л}$ при наявності геморагічних симптомів або тромбоконцентрату при рівні тромбоцитів $< 10 \times 10^9/\text{л}$ незалежно від клінічних проявів.

Іншим фармакотерапевтичним методом корекції тромбоцитопенії, викликаній хімотерапією, є застосування рекомбінантного тромбопоетину людини (рлТПО). Слід підкреслити, що агоністи тромбопоетинних рецепторів (елътромбопаг) і аналоги тромбопоетину людини (роміпlostим), згідно з інструкціями цих препаратів, не мають показань до застосування при тромбоцитопенії, індукованій хімотерапією.

На ринку України представлений оригінальний препарат рекомбінантного тромбопоетину людини — Емаплаг. Консенсус ради експертів країни — виробника рлТПО рекомендує його застосування з метою лікування тромбоцитопенії, викликаній хімотерапією, при рівнях тромбоцитів $< 75 \times 10^9/\text{л}$ [37].

Дослідження американських онкологів щодо застосування рекомбінантного тромбопоетину людини з метою профілактики вказує на можливість досягнення доброго клінічного результату. Потреба у трансфузії тромбоцитів у пацієнтів, які отримували рлТПО короткими курсами (від 2 до 4 введень препарату) з метою профілактики тромбоцитопенії, індукованої хімотерапією, була суттєво нижчою, ніж в групі контролю (11 проти 47 %) [38].

Незважаючи на досягнуті успіхи у лікуванні тромбоцитопенії, викликаній хімотерапією, дане питання потребує подальшого вивчення.

Таким чином, проведення паліативної хімотерапії на основі препаратів платини є важливим методом лікування пацієнтів з раком яєчників, що дозволяє істотно збільшити показники загальної та безрецидивної виживаності. Слід підкреслити, що затримка із проведенням циклів ПХТ, так само як і редукція доз хіміопрепаратів, є факторами, здатними знижувати ефективність лікування. Необхідно уникати вищевказаних явищ для забезпечення ефективності хімотерапії раку яєчників.

Необхідні подальші пошуки прогностичних і передбачуваних чинників розвитку негативних явищ після ПХТ з метою розробки профілактичних і лікувальних заходів, спрямованих на запобігання даним явищам, та, як наслідок, уникнення модифікації доз ПХТ або затримки проведення циклів ПХТ.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Parkin D.M., Bray F., Ferlay J., Pisani P. *Global cancer statistics, 2002* // *CA Cancer J. Clin.* — 2005. — 55. — 74-108.
2. American Cancer Society, *Cancer Facts & Figures 2011*, American Cancer Society, Atlanta, 2011.

3. Vergote I., Trope C.G., Amant F., Kristensen G.B., Ehlen T., Johnson N. et al. *Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage III or IV ovarian cancer* // *N. Engl. J. Med.* — 2010. — 363. — 943-953.

4. Bristow R.E., Tomacruz R.S., Armstrong D.K., Trimble E.L., Montz F.J. *Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis* // *J. Clin. Oncol.* — 2002. — 20. — 1248-1259.

5. Aabo K., Adams M., Adnitt P., Alberts D.S., Athanazziou A., Barley V. et al. *Chemotherapy in advanced ovarian cancer: four systematic meta-analyses of individual patient data from 37 randomized trials*. *Advanced Ovarian Cancer Trialists' Group* // *Br. J. Cancer.* — 1998. — 78. — 1479-1487.

6. *Chemotherapy in advanced ovarian cancer: an overview of randomized clinical trials*. *Advanced Ovarian Cancer Trialists Group* // *BMJ.* — 1991. — 303. — 884-893 (No authors listed).

7. *Cyclophosphamide plus cisplatin versus cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin chemotherapy of ovarian carcinoma: a meta-analysis*. *The Ovarian Cancer Meta-Analysis Project* // *J. Clin. Oncol.* — 1991. — 9. — 1668-1674 (No authors listed).

8. A'Hern R.P., Gore M.E. *Impact of doxorubicin on survival in advanced ovarian cancer* // *J. Clin. Oncol.* — 1995. — 13. — 726-732.

9. McGuire W.P., Hoskins W.J., Brady M.F., Kucera P.R., Partridge E.E., Look K.Y. et al. *Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer* // *N. Engl. J. Med.* — 1996. — 334. — 1-6.

10. Piccart M.J., Bertelsen K., James K., Cassidy J., Mangione C., Simonsen E. et al. *Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results* // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2000. — 92. — 699-708.

11. Muggia F.M., Braly P.S., Brady M.F., Sutton G., Niemann T.H., Lentz S.L. et al. *Phase III randomized study of cisplatin versus paclitaxel versus cisplatin and paclitaxel in patients with suboptimal stage III or IV ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study* // *J. Clin. Oncol.* — 2000. — 18. — 106-115.

12. Ozols R.F., Bundy B.N., Greer B.E., Fowler J.M., Clarke-Pearson D., Burger R.A. et al. *Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study* // *J. Clin. Oncol.* — 2003. — 21. — 3194-3200.

13. du Bois A., Luck H.J., Meier W., Adams H.P., Möbus V., Costa S. et al. *A Randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer* // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2003. — 95. — 1320-1329.

14. Neijt J.P., Engelholm S.A., Tuxen M.K., Sorensen P.G., Hansen M., Sessa C. et al. *Exploratory phase III study of paclitaxel and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin in advanced ovarian cancer* // *J. Clin. Oncol.* — 2000. — 18. — 3084-3092.

15. Armstrong D.K., Bundy B., Wenzel L., Huang H.Q., Baergen R., Lele S. et al. *Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer* // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — 354. — 34-43.

16. Cannistra S.A. *Cancer of the ovary* // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — 351. — 2519-2529.

17. Watring W., Semrad N., Alaverdian V., Latino F., Pretorius G. *Second-look procedures in ovarian cancer patients receiving six vs. nine courses of platinum, adriamycin, cytoxan (PAC) chemotherapy: the SCPMG experience 1982-1985* // *Gynecol. Oncol.* — 1989. — 32. — 245-247.

18. Hakes T.B., Chalas E., Hoskins W.J., Jones W.B., Markman M., Rubin S.C. et al. Randomized prospective trial of 5 versus 10 cycles of cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in advanced ovarian carcinoma // *Gynecol. Oncol.* — 1992. — 45. — 284-289.
19. Bertelsen K., Jakobsen A., Stroyer J., Nielsen K., Sandberg E., Andersen J.E. et al. A prospective randomized comparison of 6 and 12 cycles of cyclophosphamide, adriamycin and cisplatin in advanced epithelial ovarian cancer: a Danish Ovarian Study Group trial (DACOVA) // *Gynecol. Oncol.* — 1993. — 49. — 30-36.
20. Lambert H.E., Rustin G.J., Gregory W.M., Nelstrop A.E. A randomized trial of five versus eight courses of cisplatin or carboplatin in advanced epithelial ovarian carcinoma. A North Thames Ovary Group study // *Ann. Oncol.* — 1997. — 8. — 327-333.
21. Bolis G., Scarfone G., Polverino G., Raspagliesi F., Tateo S., Richiardi G. et al. Paclitaxel 175 or 225 mg per meters squared with carboplatin in advanced ovarian cancer: a randomized trial // *J. Clin. Oncol.* — 2004. — 22. — 686-690.
22. Olawaiye et al. Does adjuvant chemotherapy dose modification have an impact on the outcome of patients diagnosed with advanced stage ovarian cancer... // *Gynecol. Oncol.* — 2018. — <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.07.021>
23. Bookman M.A., Brady M.F., McGuire W.P., Harper P.G., Alberts D.S., Friedlander M. et al. Evaluation of new platinum-based treatment regimens in advanced-stage ovarian cancer: Phase III Trial of the Gynecologic Cancer Intergroup // *J. Clin. Oncol.* — 2009. — 27. — 1419-1425.
24. Family L. et al. The effect of chemotherapy-induced anemia on dose reduction and dose delay // *Support Care Cancer.* — 2016. — 24. — 4263-4271. DOI 10.1007/s00520-016-3258-3
25. Watring W., Semrad N., Alaverdian V., Latino F., Pretorius G. Second-look procedures in ovarian cancer patients receiving six vs. nine courses of platinum, adriamycin, cytoxan (PAC) chemotherapy: the SCPMG experience 1982–1985 // *Gynecol. Oncol.* — 1989. — 32. — 245-247.
26. Thatcher N., Girling D.J., Hopwood P., Sambrook R.J., Qian W., Stephens R.J. Improving survival without reducing quality of life in small-cell lung cancer patients by increasing the dose-intensity of chemotherapy with granulocyte colony-stimulating factor support: results of a British Medical Research Council Multicenter Randomized Trial. Medical Research Council Lung Cancer Working Party // *J. Clin. Oncol.* — 2000. — 18. — 395-404.
27. Siegel R., Ward E., Brawley O., Jemal A. Cancer Statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths // *CA Cancer J. Clin.* — 2011. — 61. — 212-236.
28. Joseph N., Clark M., Dizon S. Delay in chemotherapy administration impacts survival in elderly patients with epithelial ovarian cancer // *Gynecologic Oncology.* — 2015. — <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.03.052>
29. Thigpen T., Brady M.F., Omura G.A., Creasman W.T., Hoskins W.J., Williams S. Age as a prognostic factor in ovarian carcinoma. The Gynecologic Oncology Group Experience // *Cancer.* — 1993. — 71 (suppl. 2). — 606-14.
30. Cloven N.G., Manetta A., Berman M.L., Kohler M.F., DiSaia P.J. Management of ovarian cancer in patients older than 80 years of age // *Gynecol. Oncol.* — 1999. — 73(1). — 137-9.
31. Sundararajan V., Hershman D., Gann V.R., Jacobson J.S., Neugut A.I. Variations in the use of chemotherapy for elderly patients with advanced ovarian cancer: a population-based study // *J. Clin. Oncol.* — 2002. — 20(1). — 173-8.
32. Hershman D., Jacobson J.S., McBride R., Mitra N., Sundararajan V., Grann V.R., Neugut A.I. Effectiveness of platinum-based chemotherapy among elderly patients with advanced ovarian cancer // *Gynecol. Oncol.* — 2004. — 94(2). — 540-9.
33. Alberts D.S., Dahlberg S., Green S.J., Garcia D., Hannigan E.V., O'Toole R., Stock-Novack D., Surwit E.A., Malviya V.K., Jolles C.J. Analysis of patient age as an independent prognostic factor for survival in a phase III study of cisplatin-cyclophosphamide versus carboplatin-cyclophosphamide in stage III (suboptimal) and IV ovarian cancer. A Southwest Oncology Group study // *Cancer.* — 1993. — 71(2). — 618-27.
34. Chiara S., Lionetto R., Vincenti M., Bruzzone M., Nobile M.T., Gadducci A., Carnino F., Rosso R., Conte P.F. Advanced ovarian cancer in the elderly: results of consecutive trials with cisplatin-based chemotherapy // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* — 2001. — 37(1). — 27-34.
35. Ten Berg M.J. Thrombocytopenia in adult cancer patients receiving cytotoxic chemotherapy: results from a retrospective hospital-based cohort study / Ten Berg M.J., van den Bemt P.M., Shantakumar S. // *Drug Saf.* — 2011 Dec 1. — 34(12). — 1151-60.
36. Прихована загроза — тромбоцитопенія, індукована хіміотерапією / Є.С. Готько, В.Ф. Завізіон, С.А. Лялькін та ін. // Медична газета «Здоров'я України». — 2018. — № 13–14(434-435).
37. Тромбоцитопенія: перспективи діагностики та лікування. Виступи провідних лікарів Китайської Народної Республіки на конференції 27–28 квітня 2018 року в Києві / К. Марушко // Медична газета «Здоров'я України», тематичний номер «Онкологія. Гематологія. Хіміотерапія». — 2018. — № 3(54).
38. Vadhan-Raj S., Patel S., Bueso-Ramos C., Folloder J., Papadopolous N., Burgess A., Broemeling L.D., Broxmeyer H.E., Benjamin R.S. Importance of Predosing of Recombinant Human Thrombopoietin to Reduce Chemotherapy-Induced Early Thrombocytopenia // *Journal of Clinical Oncology.* — 2003. — Vol. 21, № 16. — 3158-3167.

Отримано 10.01.2019 ■

Колесник О.П., Каджоян А.В., Кабаков А.О., Кузьменко В.О.
Запорожский областной онкологический диспансер, г. Запорожье, Украина
Запорожский государственный медицинский университет, г. Запорожье, Украина

Задержка циклов и редукция дозы химиотерапии снижают эффективность лечения больных раком яичников

Резюме. Ежегодно во всем мире диагностируется 205 тыс. новых случаев рака яичников (РЯ) и 125 тыс. смертей от данной патологии. Стандартным подходом к лечению пациенток с III–IV стадиями эпителиального РЯ является первичная циторедукция с последующей адьювантной хи-

миотерапией или неоадьювантная химиотерапия с последующей циторедукцией. Многочисленные исследования продемонстрировали безопасность и хорошую переносимость комбинированной паллиативной химиотерапии (ПХТ) на основе препаратов платины у пациенток с РЯ, однако у

части пациенток токсичность, вызванная использованием химиопрепаратов, приводит к задержке циклов и редукции доз ПХТ. В метаанализе, который провели Olawaiye и соавт. (2018), оценено влияние модификации дозы ПХТ на результат лечения пациенток с РЯ. В исследовании в группе пациенток без модификации доз ПХТ медиана безрецидивной выживаемости составила 17,5 месяца, в то время как у пациенток с модификациями доз ПХТ данный показатель составлял 9,9 месяца ($p = 0,001$). У пациенток без модификации доз ПХТ наблюдалось статистически значимое преимущество по показателю общей выживаемости (ОВ) (48,0 против 28,7 месяца у пациенток с модификациями доз

ПХТ) ($p = 0,021$). В другом исследовании у пациенток, у которых задержка циклов наблюдалась 1 раз, медиана ОВ составляла 2,5 года, у женщин с 2 и более задержками циклов медиана ОВ составила 1,7 года ($p = 0,03$), в то время как у женщин без задержки доз данный показатель составлял 4,0 года ($p = 0,02$). И задержка с проведением циклов ПХТ, и редукция доз химиопрепаратов являются факторами, способными снижать эффективность химиотерапии. Необходимо избегать вышеуказанных явлений для обеспечения эффективности химиотерапии рака яичников.

Ключевые слова: рак яичников; полихимиотерапия; задержка циклов; редукция дозы; эффективность лечения

*O.P. Kolesnik, A.V. Kadzhoian, A.O. Kabakov, V.O. Kuzmenko
Zaporizhzhia Regional oncology dispensary, Zaporizhzhia, Ukraine
Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine*

Delays in cycles and reduction of chemotherapy dose reduce the effectiveness of treatment in patients with ovarian cancer

Abstract. Every year, 205,000 new cases of ovarian cancer (OC) and 125,000 deaths from this pathology are diagnosed worldwide. The standard approach to treating patients with epithelial OC stages III–IV is primary cytoreduction with subsequent adjuvant chemotherapy or neoadjuvant chemotherapy followed by cytoreduction. Numerous studies have shown the safety and good tolerability of combined platinum-based palliative chemotherapy (PCT) in patients with OC, but in some patients, the toxicity caused by the use of chemotherapeutic agents results in delay in cycles and reduced PCT doses. In the meta-analysis conducted by Olawaiye et al. (2018), the effect of PCT dose modification on treatment outcomes in patients with OC was evaluated. In the study, in the group of patients without PCT dose modification, the median of disease-free survival was 17.5 months, whereas

in patients with PCT dose modification, this indicator was 9.9 months ($p = 0.001$). Patients without PCT dose modification showed a statistically significant advantage in terms of the overall survival (OS) (48.0 versus 28.7 months in patients with PCT dose modification) ($p = 0.021$). In another study, in patients with one time delay in cycles, the median OS was 2.5 years, in women with 2 or more delays in cycles, median OS was 1.7 years ($p = 0.03$), while in women without dose delays, this indicator was 4.0 years ($p = 0.02$). The delay in PCT cycles, as well as the reduction of chemotherapy doses, are factors that can reduce the effectiveness of treatment, so the above phenomena must be avoided to ensure the effectiveness of chemotherapy for ovarian cancer.

Keywords: ovarian cancer; polychemotherapy; delay in cycles; dose reduction; the effectiveness of treatment