

## МЕТРОНОМНАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ПЛАТИНОРЕЗИСТЕНТНОГО РЕЦИДИВНОГО РАКА ЯИЧНИКА, ОСЛОЖНЕННОГО АСЦИТОМ



Шаханова Шахноза Шавкатовна, Абдурахмонов Журабек Амриллоевич,  
Рахимов Нодир Махаматкулович  
Самаркандский государственный медицинский университет, Республика Узбекистан, г. Самарканд

### АСЦИТ БИЛАН АСОРАТЛАНГАН ПЛАТИНРЕЗИСТЕНТ ТУХУМДОН САРАТОНИНИ РЕЦИДИВИДА ДАВОЛАШДА МЕТРОНОМ ТЕРАПИЯ ЎРНИ

Шаханова Шахноза Шавкатовна, Абдурахмонов Журабек Амриллоевич,  
Рахимов Нодир Махаматкулович  
Самарканд давлат тиббиёт университети, Ўзбекистон Республикаси, Самарканд ш.

### METRONOMIC THERAPY IN THE TREATMENT OF PLATIN-RESISTANT RECURRENT OVARIAN CANCER COMPLICATED WITH ASCITES

Shakhanova Shakhnoza Shavkatovna, Abdurakhmonov Jurabek Amrilloevich,  
Rakhimov Nodir Makhamatkulovich  
Samarkand State Medical University, Republic of Uzbekistan, Samarkand

e-mail: [info@sammu.uz](mailto:info@sammu.uz)

**Резюме.** Мақсад: рецидивланувчи платинага чидамли тухумдон саратонини паллиатив даволашда циклофосфан ва пазопаниб ёрдамида метроном терапиясининг узоқ натижаларини ўрганиш. Материаллар ва усуллар: тадқиқот 2020 йилдан 2023 йилгача Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Самарканд вилоят филиали негизда ўтказилди. Беморларнинг умумий сони 47 тани ташкил этди. Ўртача ёши  $58 \pm 3,7$  ёшни ташкил этди. Биринчи гуруҳ 21(44,7%) кунда бир марта 400 мг пазопаниб олди, қорин бўшлиғига циклофосфан юборилди. Иккинчи гуруҳ 26 (55,3%) кунда бир марта 1 дан 28 кунгача 400 мг пазопаниб, 50 мг циклофосфан олди. Натижалар: объектив жавобларнинг частотаси 1-гуруҳда у 55%, иккинчи гуруҳда 54% ни ташкил этди. 1-гуруҳда тўлиқ 29%, қисман 26,3%, стабилизация 4,1%, прогрессия 40,1%; 2-чи таққосланган гуруҳда тўлиқ 29,7%, қисман 24,3%, стабилизация 5,4%, прогрессия 40,5%, ўртача жавоб давомийлиги 7,8 ой 95% ИИ 2-22 ойни ташкил этди. Ўртача прогрессиясиз яшаб қолиш 2 гуруҳда 5,1 ойни (95% ИИ 3.1-10.3) ташкил этди, 1-гуруҳда бу кўрсаткич 3,4 ойни (95% ИИ 3-5м) ташкил этди. Иккинчи гуруҳдаги беморларнинг 14 (53,8%) ва биринчи гуруҳдаги 10(47,6%) беморларда NCI мезонларига мувофиқ нојўя таъсирлари қайд этилган. Хулоса: оғиз орқали ичиладиган циклофосфамидга пазопаниб метроном терапиясига қўшилиши прогрессиясиз яшаб қолишининг яхшилланишига, шунингдек, енгил кечадиган токсиклик профилига эга бўлган умумий яшаб қолишга олиб келди.

**Калит сўзлар:** тухумдон саратони, метрономик терапия, пазопаниб, асцит.

**Abstract.** Objective: to study the isolated results of metronomic therapy using cyclophosphamide and pazopanib in the palliative treatment of recurrent platinum-resistant ovarian cancer. Materials and Methods: The study was conducted on the basis of the Samarkand Regional Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Center of Oncology and Radiology from 2020 to 2023. The total number of patients was 47. The mean age was  $58 \pm 3.7$  years. The first group 21 (44.7%) received pazopanib 400 mg 1 time per day, with intra-abdominal administration of cyclophosphamide. The second group of 26 (55.3%) received pazopanib 400 mg, cyclophosphamide 50 mg once a day from days 1 to 28. Results: The frequency of objective responses in the 1st group it was 55%, in the second group 54%. In the 1st group, complete 29%, partial 26.3%, stabilization 4.1%, progression 40.1%; in the 2nd compared group, complete 29.7%, partial 24.3%, stabilization 5.4%, progression 40.5%, the average duration of response was 7.8 months, 95% CI 2-22 months. The median progression-free survival was 5.1 months (95% CI 3.1-10.3) in group 2, in group 1 this figure was 3.4 months (95% CI 3-5m). 14 (53.8%) patients in the second group and 10 (47.6%) in the first group had side effects in accordance with the NCI criteria. Conclusions: The addition of pazopanib to oral cyclophosphamide to metronomic therapy resulted in improved progression-free survival as well as overall survival with a well-tolerated toxicity profile.

**Keywords:** ovarian cancer, metronomic therapy, pazopanib, ascites.

Лечение платинорезистентного рецидивного рака яичника осложненный асцитом представляет актуальную проблему онкогинекологии [6, 8]. При платиночувствительном рецидиве рака яичника с асцитом наиболее оптимальной схемой терапии является комбинация паклитаксела с липосомальным доксорубицином и/или гемцитабин+бевизумаб [3, 7]. Но при платинорезистентном раке яичника с рецидивом заболевания осложненный еще асцитом терапевтические возможности ограничены, результаты стандартных лечебных не утешительны. Обычно в таких случаях используется 2-3 линии химиотерапии, у которых множество побочных действий, умеренно и выражено токсичны, в конечном итоге отрицательно действуют на качество жизни [2, 5].

На сегодняшний день метронормная химиотерапия (низкодозная химиотерапия в непрерывном режиме) дает обнадеживающие результаты в паллиативном лечении примногих солидных опухолях [11].

Доказано, что ангиогенез способствует росту и метастазированию опухоли, установлено РЯ чувствителен для антиангиогенной терапии [4, 9]

Недавние исследования показали, что пероральная метронормная терапия (ПМТ) нацелена на микроокружение опухоли и также может действовать через антиангиогенный механизм. ПМТ может действовать цитотоксично (антипролиферативные действия)[1,10].

Ангиогенные маркеры такие, как VEGF-фактор роста эндотелия и PDGF фактор роста тромбоцитов многими авторами изучались в опухоли РЯ и в асцитической жидкости, однако с противоречивыми результатами.

**Цель:** изучить отделенные результаты метронормной терапии с использованием циклофосфана и пазопаниба в паллиативном лечении рецидивного платинорезистентного рака яичника.

**Материалы и методы:** в когорту исследования вошли больные с рецидивом рака яичника которым ранее проводилась платиносодержащая химиотерапия до 6 курсом. Резистентность определили по следующим критериям: прогресс болезни на фоне первичной и/или вторичной линии химиотерапии с платиной. Больные с неконтролируемой артериальной гипертензией, склонные к тромбозу, с патологией коронарных артерий, желудочно-кишечными кровотечениями в анамнезе были исключены. Исследование проводили на базе Самаркандского областного филиала Республиканского специализированного научно-

практического центра онкологии и радиологии с 2020 по 2023 гг. Общее количество больных составила 47. Средний возраст составил  $58 \pm 3,7$  лет. Первая группа 21(44,7%) получала пазопаниб по 400 мг 1 раз в сутки, с внутривенным введением циклофосфана. Вторая группа 26 (55,3%) получали пазопаниб 400 мг, циклофосфан 50 мг один раз в день с 1 по 28 дни. При выборе данной схемы мы руководствовались следующими моментами: циклофосфамид и анти-VEGF имеют синергетическое действие при антиангиогенной терапии, метронормная терапия циклофосфамидом снижает количество CD133+/CD44+/CD24+ раковых стволовых клеток и Т-регуляторных клеток. Нормализация сосудов, вызванная анти-VEGF терапией, также может способствовать хоумингу эффекторных Т-клеток, что приводит к активации противоопухолевого иммунитета [8]. По показаниям проводилась антигипертензивная терапия, антиэметики, Н2-блокаторы, симптоматическая терапия. Токсичность оценивали по шкале общих терминологических критериев NCI. При токсичности 3-4 степени последующую дозу прерывали на 2 недели и возобновляли назначения, при стойкой токсичности останавливали терапию. Пазопаниб уменьшали дозу до 200 мг. Критерием эффективности считали понижение СА-125, уменьшение количества асцита и по качеству жизни.

**Результаты исследования.** Частота объективных ответов в обеих сравниваемых группах была одинаковой. В 1ой группе он составил 55%, во второй группе 54%. В 1-ой группе полной 29%, частичное 26,3%, стабилизация 4,1%, прогрессия 40,1%; во 2-ой сравниваемой группе полное 29,7%, частичное 24,3%, стабилизация 5,4%, прогрессия 40,5%, средняя продолжительность ответа составила 7,8 мес 95% ДИ 2-22 месяцев.

Медиана выживаемости без прогрессирования составила 5,1 месяцев (95ДИ 3.1-10.3) во 2 группе, в 1ой группе этот показатель составил 3.4 мес (95%ДИ 3-5м). Медиана общей выживаемости во второй группе составила 11,2 месяца (95%ДИ 5,6), статистически не достигла  $p=0,03$ . 21 больных все еще находились на метронормной терапии.

У 14 (53,8%) больных во второй группе и у 10(47,6%) в первой группе отмечались побочные действия в соответствии с критериями NCI. Побочные действия 3-4 степени тяжести в основном были спровоцированы пазопанибом: мукозит 29,7%  $p=0.36$ , утомляемость 13,5%  $z=0,07$ ., артериальная гипертензия 5,4%, повышение активности ферментов печени 5,4%.



**Рис. 1.** Частота объективного ответа в сравниваемых группах

Исходное общее состояние здоровья функциональных шкал были одинаковые в сравниваемых группах. В первой группе по шкале симптомов на исходном уровне – утомляемость, одышка, запоры и диарея были больше. Во второй группе отмечено значительное улучшение симптомов тошноты, рвоты и бессоницы, потеря аппетита.

**Выводы:** Добавление к метрономной терапии пазопаниба к пероральному циклофосфамиду привело к улучшению выживаемости без прогрессирования, а также общей выживаемости с хорошо переносимым профилем токсичности. Между двумя группами наблюдалось умеренное улучшение показателей качества жизни по шкале симптомов. Вопрос о том можно ли комбинировать ингибиторы контрольных точек с препаратами метрономной химиотерапии, является областью будущих исследований.

#### Литература:

1. Абдурахмонов Ж. А., Рахимов Н. М., Шаханова Ш. Ш. Современный взгляд на асцит при раке яичников // Журнал биомедицины и практики. – 2022. – Т. 7. – №. 4.
2. Ризаев Ж. А., Хазратов А. И. Канцерогенное влияние 1, 2–диметилгидразина на организм в целом // Биология. – 2020. – Т. 1. – С. 116.
3. Рахимов Н. М. и др. Механизм развития перитонеального злокачественного асцита при рецидиве рака яичника // Клиническая и экспериментальная онкология. – 2020. – №. 4. – С. 45-49

4. Ризаев Ж. А. и др. Анализ активных механизмов модуляции кровотока микроциркуляторного русла у больных с пародонтитами на фоне ишемической болезни сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью // Вісник проблем біології і медицини. – 2019. – №. 4 (1). – С. 338-342.
5. Iroda M., Ruzikulov F., Nodir R. Tolerance is the Basic Principle of Observing Human Rights in Relations between Nations and Religion // American Journal of Social and Humanitarian Research. – 2022. – Т. 3. – №. 5. – С. 186-189.
6. Rizaev J. A., Rizaev E. A., Akhmadaliev N. N. Current View of the Problem: A New Approach to Covid-19 Treatment // Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology. – 2020. – Т. 14. – №. 4.
7. Rizaev J. A., Maeda H., Khramova N. V. Plastic surgery for the defects in maxillofacial region after surgical resection of benign tumors // Annals of Cancer Research and Therapy. – 2019. – Т. 27. – №. 1. – С. 22-23.
8. Rizaev J. A. et al. The need of patients with systemic vasculitis and coronavirus infection in the treatment of periodontal diseases // Applied Information Aspects of Medicine (Prikladnye informacionnye aspekty mediciny). – 2022. – Т. 25. – №. 4. – С. 40-45.
9. Rizaev J. A. et al. Clinical and radiological characteristics of periodontic interweaves in patients with chew recessional // European Journal of Interdisciplinary Research and Development. – 2023. – Т. 11. – С. 36-41.

10.Saidkulov B. et al. Recurrent ovarian cancer: mechanisms of development of peritoneal malignant ascites //European Journal of Molecular and Clinical Medicine. – 2020. – Т. 7. – №. 2. – С. 2423-2428.

11.Rizaev J. A., Kuliev O. A. Risk factors of anemia in children and prognosing of it //Электронный инновационный вестник. – 2018. – №. 4. – С. 62-65.

12.Rizaev J. A., Shodmonov A. A. Optimizing the Surgical Phase of Dental Implants Optimization of the Surgical Phase of Dental Implantation Based on Computer Modelling //Eurasian Medical Research Periodical. – 2022. – Т. 12. – С. 84-87.

13.Rizaev J. A., Umirzakov Z. B. B., Umirov S. E. Ways to Optimize Medical Services for Covid-19 Patients // Specialusis Ugdymas. – 2022. – Т. 1. – №. 43. – С. 1217-1224.

### **МЕТРОНОМНАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ПЛАТИНОРЕЗИСТЕНТНОГО РЕЦИДИВНОГО РАКА ЯИЧНИКА, ОСЛОЖНЕННОГО АСЦИТОМ**

*Шаханова Ш.Ш., Абдурахмонов Ж.А., Рахимов Н.М.*

**Резюме.** Цель: изучить отделенные результаты метрономной терапии с использованием циклофосфана и пазопаниба в паллиативном лечении рецидивного платинорезистентного рака яичника. Материалы и

методы: Исследование проводили на базе Самаркандского областного филиала Республиканского специализированного научно-практического центра онкологии и радиологии с 2020 по 2023 гг. Общее количество больных составила 47. Средний возраст составил  $58 \pm 3,7$  лет. Первая группа 21(44,7%) получала пазопаниб по 400 мг 1 раз в сутки, с внутривенным введением циклофосфана. Вторая группа 26 (55,3%) получали пазопаниб 400 мг, циклофосфан 50 мг один раз в день с 1 по 28 дни. Результаты: Частота объективных ответов в 1ой группе он составил 55%, во второй группе 54%. В 1-ой группе полной 29%, частичное 26,3%, стабилизация 4,1%, прогрессия 40,1%; во 2-ой сравняемой группе полное 29,7%, частичное 24,3%, стабилизация 5,4%, прогрессия 40,5%, средняя продолжительность ответа составила 7,8 мес 95% ДИ 2-22 месяцев. Медиана выживаемости без прогрессирования составил 5,1 месяцев (95ДИ 3.1-10.3) во 2 группе, в 1ой группе этот показатель составил 3.4 мес (95%ДИ 3-5м). У 14 (53,8%) больных во второй группе и у 10(47,6%) в первой группе отмечались побочные действия в соответствии с критериями NCI. Выводы: Добавление к метрономной терапии пазопаниба к пероральному циклофосфамиду привело к улучшению выживаемости без прогрессирования, а также общей выживаемости с хорошо переносимым профилем токсичности.

**Ключевые слова:** рак яичника, метрономная терапия, пазопаниб, асцит.