

ГОУ ДПО Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, ФГУ НИИ онкологии им.Н.Н.Петрова, Санкт-Петербург

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ РАКА ЯИЧНИКА

А.Ф.Урманчеева

Лекарственная терапия больных раком яичника требует индивидуального, разностороннего и творческого подхода с учетом накопленного сорокалетнего мирового опыта лечения.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ЯИЧНИКА

В современном лечении *распространенного рака яичника (III-IV стадии)* основополагающим является циторедуктивная хирургия в комбинации с химиотерапией. На протяжении четырех десятилетий цитотоксическая терапия рака яичника претерпела значительные изменения. Многочисленные рандомизированные клинические исследования и их мета-анализ направлены на определение «стандартов» терапии рака яичника с учетом общей и беспрогрессивной выживаемости больных, а также токсичности проводимых режимов химиотерапии.

1. ХИМИОТЕРАПИЯ ПЕРВОЙ ЛИНИИ Платиносодержащая химиотерапия

Основанием для замены неплатиновой химиотерапии на комбинированную платиновую химиотерапию послужили результаты рандомизированных исследований, проводившихся в 1970-80-х годах (табл.1-2). Так как их заключения нередко были разноречивы из-за малого числа наблюдений, в конце 1990-х - начале 2000-х годов были проведены систематические обзоры и мета-анализ [2, 9, 30], которые позволили прийти к следующим выводам:

1. Платиносодержащие комбинированные режимы выше аналогичных режимов без платины (ОР 0,88).
2. Хотя не столь убедительно, но комбинированная платиновая химиотерапия выше монотерапии платиной (ОР 0,91).
3. Нет различий в эффективности между цисплатином и карбоплатином (ОР 1,02).
4. Циклофосфамид, доксорубин, цисплатин (САР) выше, чем циклофосфамид, цисплатин по результатам выживаемости на 5% ($p=0,02$), но с более выраженным токсическим эффектом.
5. Интенсификация дозы системной платиновой химиотерапии не имела дополнительного положительного эффекта.

Все эти результаты уже в 1980-1990-е годы позволили рекомендовать как стандартную терапию первой линии 6 циклов *циклофосфамид 600-1000 мг/м² +*

Таблица 1
Результаты двух- и трехкомпонентной платиновой химиотерапии при раке яичника III стадии (рандомизированное исследование GOG 52)

| Параметры | САР* | СР** |
|----------------------------------|---------|----------|
| Число больных | 173 | 176 |
| Полный патоморфологический ответ | 45(26%) | 42 (24%) |

*САР цисплатин 50 мг/м²+ доксорубин 50 мг/м²+циклофосфамид 500 мг/м², каждые 3 нед., 8 циклов.

** СР цисплатин 50 мг/м² +циклофосфамид 1000 мг/м², каждые 3 нед., 8 циклов.

Таблица 2
Результаты комбинированной химиотерапии с цисплатином и карбоплатином при распространенном раке яичника (рандомизированное исследование SWOG)

| Параметры (342 больных) | СР* | ССб** |
|--------------------------------|---------|---------|
| Полные клинические ремиссии | 27% | 34% |
| Частичные клинические ремиссии | 7% | 12% |
| Медиана выживаемости | 17 мес. | 20 мес. |

* СР цисплатин 100 мг/м² + циклофосфамид 600 мг/м², каждые 4 нед., 6 циклов.

** ССб карбоплатин 300 мг/м² + циклофосфамид 600 мг/м², каждые 4 нед., 6 циклов.

цисплатин 75-100 мг/м², и дальнейшие исследования сопоставлять с этим контролем. Интересным является тот факт, что результаты длительного прослеживания 529 больных, получавших рандомизированно три режима САР, СР, Р, не выявили существенных различий между ними (медиана выживаемости соответственно 23, 20 и 19 мес.) [15]. Опубликованные в 1998 г. данные ICON2 [16] по сравнению эффективности САР и карбоплатина (Сb) в монорежиме среди 1526 больных раком яичника также не обнаружили различий в двух режимах (медиана выживаемости в обеих группах 33 мес., ОР 1,00). Представленные последние сведения об отсутствии преимуществ комбинированной платиновой химиотерапии и включения антрациклинового антибиотика привели к изменению в некоторых странах стандартной платиновой химиотерапии СР и ССb на монотерапию карбоплатином АUC 5-7.

Таксаносодержащая химиотерапия

Сообщения в конце 1980-х годов об эффективности паклитаксела при рецидивах рака яичника в 16-37% послужило основанием для проведения серии рандомизированных исследований по использованию паклитаксела в химиотерапии 1-й линии. Первое из них GOG 111 [20] продемонстрировало значительное увеличение медианы без прогрессирования (+5 мес.) и медианы выживаемости (+14 мес.) у больных раком яичника субоптимальных III, IV стадий после 6 циклов паклитаксела 135 мг/м²/24 ч + цисплатин 75 мг/м² по сравнению с 6 циклами циклофосфамид 600 мг/м²+ цисплатин 75 мг/м², а также увеличение общей пятилетней выживаемости (соответственно 27% и 16%). Последующее европейско-

канадское исследование (OV-10) [23] также подтвердило преимущество таксаносодержащего режима (увеличение медианы без прогрессирования + 4 мес., медианы выживаемости +10 мес.). Отличие дизайна исследования заключалось во включении больных с более ранней стадией (IIВ-IV) и режимом введения паклитаксела (175 мг/м²/3 ч), (табл.3). Три рандомизированных исследования GOG158, AGO, Dutch [10, 21, 22] были направлены на изучение возможности замены в таксаносодержащей терапии препарата цисплатина на карбоплатин (табл.4). По результатам этих исследований оптимальным в дальнейшем рассматривается стандартный режим: паклитаксел 175 мг/м²/3час + карбоплатин АUC 5-6. Два исследования GOG132 и ICON3 [29] не установили существенных преимуществ таксаносодержащей химиотерапии по сравнению с не-таксановой платиновой химиотерапией в комбинированном и монорежимах (САР и Сb). До настоящего времени продолжаются дебаты по обсуждению результатов наиболее крупномасштабного из этих исследований ICON3 (табл.3). Тем не менее, учитывая, что на сегодня ни один из режимов не показал более высоких результатов, чем паклитаксел+карбоплатин, данный режим принят в международных рандомизированных исследованиях как контроль для сравнения с предлагаемыми новыми режимами индукционной химиотерапии рака яичника. Так, в протоколе SCOTROC режим паклитаксел/карбоплатин сопоставлялся с режимом, в котором паклитаксел был заменен таксаном второго поколения - доцетакселом. Хотя было зафиксировано различие в токсичности между двумя режимами, в то же время не было отмечено различий по показателям выживаемости без прогресси-

Таблица 3

Результаты рандомизированных исследований по изучению роли таксанов в химиотерапии первой линии у больных раком яичника (GOG111, OV-10, GOG 132, ICON3)

| Исследование | Число б-х | Стадия | Режим химиотерапии (мг/м ²) | Общий ответ (%) | Время до прогрессии (мес.) | Медиана выживаемости (мес.) |
|--------------|-----------|--------|---|-----------------|----------------------------|-----------------------------|
| GOG 111 | 420 | III-IV | СР (750/75) | 60 | 13,0 | 24,0 |
| | | | ТР(135-24ч/75) | 73 | 18,0 | 38,0 |
| OV-10 | 680 | IIВ-IV | СР (750/75) | 67 | 11,5 | 25,8 |
| | | | ТР(175-200-3ч/75) | 78 | 15,5 | 35,6 |
| GOG 132 | 614 | III-IV | Р(100) | 67 | 16,4 | 30,2 |
| | | | Т(200-24ч.) | 46 | 11,4 | 26,0 |
| | | | ТР(135-24ч/75) | 67 | 14,1 | 26,6 |
| ICON 3 | 2074 | I-IV | САР или Сb | - | 16,2 | 36,0 |
| | | | ТСb(175-3ч/АUC 6) | - | 16,7 | 38,7 |

Таблица 4

Результаты комбинированной химиотерапии паклитаксел/цисплатин и паклитаксел/карбоплатин при распространенном раке яичника (рандомизированные исследования AGO, GOG 158)

| Параметр | AGO | | GOG 158 | |
|---|-----------------|-------------------|-------------------|---------------------|
| | ТР [*] | ТСb ^{**} | ТР ^{***} | ТСb ^{****} |
| Число больных | 798 | | 798 | |
| Полные клинические ремиссии | 36% | 30% | - | - |
| Общий ответ (полные и частичные клинические ремиссии) | 80% | 70% | - | - |
| Полные патоморфологические ремиссии | - | - | 45% | 52% |
| Время до прогрессии (мес.) | 18,3 мес. | 17,3 мес. | 21,7 мес. | 22мес. |

*ТР паклитаксел 185 мг/м² 3 часа+цисплатин 75 мг/м², каждые 3 нед., 6 циклов.

**ТСb паклитаксел 185 мг/м² 3 часа + карбоплатин АUC 6, каждые 3 нед., 6 циклов.

***ТР паклитаксел 135 мг/м² 24 часа+цисплатин 75 мг/м², каждые 3 нед., 6 циклов.

****ТСb паклитаксел 175 мг/м² 3 часа + карбоплатин АUC 7,5, каждые 3 нед., 6 циклов.

вания (табл.5). Режим паклитаксел/карбоплатин ассоциировался с большим числом нейропатий, а доцетаксел/карбоплатин – миелосупрессий [32].

Несмотря на высокий общий ответ на химиотерапию первой линии (75%), с достижением полных клинических ремиссий почти у 50% больных с распространенным раком яичника, медиана без прогрессирования сохраняется не более 2 лет даже у пациенток с оптимальной III стадией заболевания (нет опухолевого узла >1 см после первичной циторедуктивной операции). Для пациенток с оптимальной III стадией заболевания медиана выживаемости достигает 48-52 мес., а медиана выживаемости у больных после субоптимальных операций обычно не более 3 лет.

Новые режимы химиотерапии 1-й линии (триплеты)?

Исследования в рамках II фазы продемонстрировали активность таких препаратов как топотекан, липосомальный доксорубин, гемцитабин у больных с рецидивами после платиносодержащей химиотерапии. Возможно, дополнение к стандартному дуплету паклитаксел/карбоплатин одного из перечисленных цитостатиков или чередование различных дуплетов улучшит результаты химиотерапии первой линии? На этот вопрос должно было ответить европейско-американское рандомизированное исследование GOG182/ICON5, в которое было включено 4 312 больных раком яичника III-IV стадий. Результаты GOG 182/ICON5 были разочаровывающими. Добавление третьего препарата к комбинации паклитаксел/карбоплатин (триплеты) или чередование дуплетов не привело к улучшению результатов лечения по сравнению с контрольной группой, но серьезно усиливало гематологическую токсичность (табл. 6), [7].

Поддерживающая терапия?

Как уже было отмечено, по крайней мере, у 50% пациенток, даже достигших полных клинических ремиссий после 6 циклов стандартной химиотерапии, в дальнейшем развивается рецидив заболевания. За исключением одного, ни одно рандомизированное исследование не продемонстрировало дополнительного позитивного эффекта от пролонгирования химиотерапии первой линии. Единственное американское исследование по сопоставлению 3-х и 12-и дополнительных ежемесячных курсов паклитаксела выявило увеличение медианы беспрогрессивной выживаемости с 14 до 21 мес. в пользу 12 дополнительных циклов паклитаксела, но не отметило существенного различия в общей выживаемости [19].

Интраперитонеальная химиотерапия?

Несмотря на отсутствие подтверждения факта увеличения выживаемости при проведении двойной стандартной дозы цисплатина в предшествующих исследованиях, в настоящее время продолжается изучение высокодозной системной химиотерапии с/без гематологической поддержки, а также значение интраперитонеальной химиотерапии. В табл. 7 представлены результаты рандомизированных исследований по интраперитонеальному введению цисплатина и паклитаксела больным с оптимальной III стадией, т.е. после оптимальных циторедуктивных операций (учитывая невысокую пенетрацию препаратов в опухоль при локальной химиотерапии) [3, 12, 18, 24, 34]. В двух европейских и одном тайваньском исследованиях не было получено убедительных данных в пользу интраперитонеальной химиотерапии. В последующих трех американских исследованиях GOG104,114,172

Таблица 5
Результаты рандомизированного исследования Scotroc по сопоставлению эффективности доцетаксел/карбоплатин против паклитаксел/карбоплатин у больных раком яичника IC-IV ст.

| Результат | Паклитаксел 175/карбоплатин AUC5 (N=289) | Доцетаксел 75/ карбоплатин AUC5(N=297) |
|--------------------|--|--|
| Полный регресс | 29% | 29% |
| Частичный регресс | 33% | 36% |
| Общий ответ | 62% | 65% |
| Стабилизация | 24% | 24% |
| Прогрессия | 9% | 6% |
| Неуточненный ответ | 5% | 5% |
| Нейтропения 4 ст. | 55% | 80% |
| Нейропатия | 28% | 10% |

Таблица 6
Результаты рандомизированного исследования GOG 182/ ICON5 по изучению различных режимов химиотерапии 1-й линии рака яичника (число больных 4 312)

| Режим (мг/м ²) | МПВ* мес. | МОВ** мес | Нейтропения 4 ст. | Тромбоцитопения 3-4 ст |
|---|-----------|-----------|-------------------|------------------------|
| Паклитаксел+карбоплатин (8 циклов) | 16,1 | 40,0 | 59% | 22% |
| Паклитаксел+карбоплатин+гемцитабин 800 в 1,8 д. (8 циклов) | 16,4 | 40,4 | 74% | 61% |
| Паклитаксел+карбоплатин+липосомальный доксорубин 30 в 1,8д.(8 циклов) | 16,4 | 40,8 | 69% | 38% |
| Топотекан 1,25 в 1-3д. +карбоплатин AUC 6 (4 цикла) → Паклитаксел+карбоплатин (4 цикла) | 15,3 | 39,1 | 57% | 36% |
| Гемцитабин 1000 в 1,8д.+карбоплатин AUC6 (4 цикла) → Паклитаксел+карбоплатин (4 цикла) | 14,4 | 40,2 | 56% | 58% |

МПВ* – медиана беспрогрессивной выживаемости

МОВ** – медиана общей выживаемости

Таблица 7

Рандомизированные исследования по интраперитонеальной химиотерапии

| Группа | N | MOB* (мес) | MOB (мес) |
|-----------------------------------|-----|------------|-----------|
| | б-х | в/в | в/б |
| SWOG/GOG 104, Alberts, 1996 (USA) | 546 | 41 | 49 |
| Polyzos et al., 1999 (Greece) | 90 | 51 | 67 |
| Gadducci et al., 2000 (Italy) | 113 | 25 | 26 |
| GOG114/ SWOG, Markman, 2001 (USA) | 462 | 52 | 63 |
| Yen et al., 2001 (Taiwan) | 118 | 48 | 43 |
| GOG 172, Armstrong, 2006 (USA) | 417 | 50 | 66 |

MOB* – медиана общей выживаемости

Таблица 8

Рандомизированные американские исследования по интраперитонеальной химиотерапии

| Группа | Стадия | N б-х | Режим (мг/м ²) | Медиана без прогрессии (мес.) | Медиана общей выживаемости (мес.) |
|-----------------|------------|-------|---|-------------------------------|-----------------------------------|
| SWOG/GOG/ ECOG | III ≤ 2 см | 546 | 1) Цисплатин 100 в/в + циклофосфамид 600 в/в 2) Цисплатин 100 в/б + циклофосфамид 600 в/в | - | 41 |
| GOG/ SWOG/ ECOG | III ≤ 1 см | 462 | 1) Цисплатин 75 в/в + паклитаксел 135 в/в 2) Карбоплатин AUC9 x2 в/в → паклитаксел 135 в/в + цисплатин 100 в/б | 22 | 51 |
| GOG 172 | III ≤ 1 см | 417 | 1) Цисплатин 75 в/в + паклитаксел 135 в/в 2) Паклитаксел 135 в/в в 1д. + цисплатин 100 в/б в 2д. + паклитаксел 60 в/б в 8д. | 18 | 50 |
| | | | | 24 | 66 |

(табл. 8) было продемонстрировано статистически достоверное увеличение выживаемости больных, получавших внутривнутрибрюшинную химиотерапию. В последнем исследовании GOG172 увеличение безрецидивной выживаемости было на 5,5 мес. (23,8 и 18,3; $p=0,05$) и общей выживаемости на 15,9 мес. (65,6 и 49,7; $p=0,03$). На основании результатов данных трех рандомизированных исследований Национальный раковый институт США выступил с инициативой внедрения нового стандарта химиотерапии первой линии для больных с оптимальной III стадией рака яичника, а именно 6 курсов интраперитонеальной химиотерапии паклитакселом/цисплатином. Однако многие ведущие европейские клиницисты рассматривают этот вариант химиотерапии как экспериментальный из-за высокой токсичности и катетер-ассоциированных осложнений. Лишь 42% больных в GOG 172 смогли завершить 6 курсов интраперитонеальной химиотерапии.

Таргетная терапия?

Преclinical исследования позволяют в настоящее время проведение рандомизированных исследований I, II, III фазы по клиническому использованию различных биологических агентов у больных раком яичника: интерферона α , γ , IL2+LAK, моноклональных антител к CA-125 (Оварекс и др.), моноклональных антител к сосудистоэндотелиальному фактору роста VEGF (Бевацизумаб), к HER-2/neu (Транстузумаб). Перспективным в стратегии лечения рака яичника рассматривается комбинация оптимальной химиотерапии с биотерапией. В настоящее время начато международное рандомизированное исследование ICON7/GOG218 по подключению Бевацизумаба (Авастина) к стандартной химиотерапии первой линии с последующими поддерживающими 15 циклами бевацизумаба.

Кроме того, другое исследование EORTC-GINECO направлено на изучение эффективности Эрлотиниба (Тарцева) в поддерживающей терапии рака яичника.

2. ХИМИОТЕРАПИЯ ВТОРОЙ ЛИНИИ

Несмотря на успехи первичного лечения рака яичника, у большинства больных в течение двух лет развивается рецидив, который является причиной смерти этих больных. Хотя излечить больных при рецидиве рака яичника сегодня не представляется возможным, большинству больных можно продлить жизнь при сохранении удовлетворительного уровня ее качества.

Одним из нерешенных вопросов остается объективность оценки рецидива заболевания. Согласно критерию, разработанному GIG, рецидив может регистрироваться не только по клиническим симптомам или результатам лучевых методов диагностики, но и по повышению СА-125 более чем в 2 раза по сравнению с нормой. Хотя остается открытым вопрос о целесообразности начала терапии второй линии только на основании повышения уровня СА-125. В настоящее время проводится рандомизированное клиническое исследование, которое должно дать ответ на этот вопрос (EORTC/MRC). Динамика повышения СА-125, равно как и желание больной проводить лечение, также должно учитываться при принятии решения.

Цель терапии второй линии – купировать симптомы заболевания (для ранних рецидивов) и пролонгировать выживаемость больных (для поздних рецидивов).

Выбор лечения рецидивов рака яичника во многом определяется временным интервалом прогрессирования заболевания после первичного лечения. В зависимости от эффективности препаратов платины в первой линии терапии рецидивы заболевания разделяются на: платиночув-

ствительные (более 12 мес.), потенциально платиновичувствительные (6-12 мес.) и платинонорезистентные (менее 6 мес.). Частота получения ответа на повторное лечение препаратами платины напрямую зависит от продолжительности бесплатинового интервала, при этом такая терапия оправдана лишь у платиновичувствительных и потенциально платиновичувствительных больных (табл.9).

К сожалению, лечение больных с платинорезистентной или платинорефрактерной формой заболевания является существенно более сложной задачей. При лечении платинорезистентных пациенток, по результатам исследований II фазы, эффективность продемонстрировали: паклитаксел, доцетаксел, гемцитабин, пегилированный липосомальный доксорубин и топотекан. Частота объективных ответов составила 15-25% (табл.10).

Платиновичувствительные рецидивы. Комбинированная или монотерапия платиной?

В настоящее время опубликованы результаты двух рандомизированных исследований ICON4 (паклитаксел/карбоплатин против карбоплатин) и GCIG (гемцитабин/карбоплатин против карбоплатин), а также два клинических исследования II фазы (оксалиплатин/паклитаксел) и (пегилированный липосомальный доксорубин/карбоплатин). Оценка эффективности и токсичности представлена в табл. 11, 12 [23, 28].

Результаты ICON4 (паклитаксел/карбоплатин против карбоплатина) свидетельствовали, что применение комбинации паклитаксела с платиной приводит к увеличению общей выживаемости (29 мес. против 24 мес., $p=0,02$). Однако необходимо отметить, что токсичность комбинированного режима по сравнению с монотерапией платиной была выше. Нейротоксичность была выявлена у 20% против 1% при монотерапии. Алоpecia зафиксирована в 86 и 25% случаев соответственно.

По результатам GCIG применение комбинации карбоплатина с гемцитабином приводило к значительному увеличению беспрогрессивной выживаемости по сравнению с монотерапией (медиана 8,6 мес. против 5,8 мес.). Проявление гематологической токсичности значительно чаще выявлялось в группе гемцитабин/карбоплатин, однако клинические проявления побочных эффектов (фебрильная нейтропения, инфекции и т.д.) в одинаковой степени присутствовали в обеих группах.

Клинические исследования II фазы по эффективности комбинаций оксалиплатина с паклитакселом и пегилированного липосомального доксорубина с карбоплатином продемонстрировали примерно одинаковую эффективность с результатами ICON4 и GCIG [11, 33]. Но при этом, каждая комбинация обладала определенным профилем токсичности. При комбинации пегилированного липосомального доксорубина с карбоплатином реже выявлялись алоpecia и нейротоксичность,

Таблица 9
Чувствительность к препаратам платины при рецидивах рака яичника в зависимости от длительности бесплатинового интервала после первичного лечения

| Бесплатиновый интервал | Чувствительность к платине | Частота ответа на повторную терапию платиной |
|------------------------|--------------------------------------|--|
| Более 12 мес. | Платиновичувствительный | 30-60% |
| 6-12 мес. | Потенциально платиновичувствительный | 15-30% |
| Менее 6 мес. | Платинорезистентный | Менее 10% |

Таблица 10
Эффективность и токсичность различных препаратов в качестве химиотерапии второй линии у платинорезистентных больных

| Препарат | Число больных с объективным ответом (%) | Токсичность |
|---|---|---|
| Паклитаксел | 20 | Алоpecia, периферическая нейропатия, арталгия/миалгия |
| Топотекан | 12 | Астения, алоpecia |
| Пегилированный липосомальный доксорубин | 12 | Мукозит, ладонно-подошвенный синдром |
| Гемцитабин | 15 | Печеночная токсичность, диспноэ |
| Этопозид | 26 | Алоpecia, гастроинтестинальная токсичность |
| Доцетаксел | 22 | Гиперчувствительность, диарея, задержка жидкости |
| Винорельбин | 15 | Запор, тошнота, периферическая нейропатия |

Таблица 11
Эффективность различных режимов комбинированной терапии при платиновичувствительных рецидивах (ICON4, GCIG и др. исследования)

| Комбинация | Частота ответа (%) | Медиана БВ* (мес.) | Медиана ОВ** (мес.) | Медиана наблюдения (мес) |
|--------------------------------------|--------------------|--------------------|---------------------|--------------------------|
| Паклитаксел/платина (ICON4), 2003 | 66 | 12 | 29 | 42 |
| Гемцитабин/карбоплатин (GCIG), 2004 | 47 | 8,6 | 18 | 16,9 |
| ПЛД****/карбоплатин Ferrero, 2004 | 60 | 9,4 | 32 | 35 |
| Оксалиплатин/паклитаксел Viens, 2004 | 81 | 10,2 | 30 | 31 |

БВ* – безрецидивная выживаемость; ОВ** – общая выживаемость; ПЛД* – пегилированный липосомальный доксорубин

Таблица 12

Токсичность различных режимов комбинированной терапии при платиночувствительных рецидивах в % (ICON4, GClG и др. исследования)

| | Нейротоксичность 2-4 степени | Нейтропения 3-4 степени | Мукозит 3 | Тошнота и рвота 2-4 | Алопеция 3-4 | Астения 2-3 | ЛПС* 2 |
|--------------------------------------|------------------------------|-------------------------|------------|---------------------|--------------|-------------|------------|
| Паклитаксел/платина (ICON4), 2003 | 20 | 29 | 7 | 35 | 86 | 34 | нет данных |
| Гемцитабин/карбоплатин (GClG), 2004 | 4 | 70 | 0,6 | 7 | 14 | 2,3 | нет данных |
| ПЛД**/карбоплатин Ferrero, 2004 | 7 | 51 | 12 | 32 | 12 | 41 | 11 |
| Оксалиплатин/паклитаксел Viens, 2004 | 75 | 67 | нет данных | 50 | нет данных | 36 | нет данных |

ЛПС* – ладонно-подошвенный синдром; ПЛД** – пегилированный липосомальный доксорубин

Таблица 13

Результаты рандомизированных исследований по эффективности неплатиновых препаратов при платиночувствительных рецидивах

| Препарат | Авторы исследований | Объективный ответ (%) | Общая выживаемость (нед.) |
|--------------------------|-------------------------|------------------------|-------------------------------|
| Паклитаксел Топотекан | Ten Bokkel Huinik, 1997 | 20 28,8 (p=0,213) | 85,1 63,4 (p - нет данных) |
| ПЛД Топотекан | Gordon 2001, 2004 | 28,4 28,8 (p=0,964) | 107,9 70,1 (p=0,017) |

но чаще нейтропения, мукозиты и ладонноподошвенный синдром. Нейротоксичность и нейтропения – частые осложнения комбинации оксалиплатина и паклитаксела (табл.12).

Потенциально платиночувствительные рецидивы. Платиновые или неплатиновые препараты?

Частота ответа на комбинированную или монотерапию платины возрастает с увеличением бесплатинового интервала. Рецидивы, возникающие в интервале 6-12 месяцев, относят к потенциально платиночувствительным. В настоящее время обсуждается вопрос о целесообразности удлинения этого интервала за счет назначения неплатиновых препаратов с дальнейшим подключением платиновой терапии. При выборе неплатиновых препаратов учитывается их эффективность в рандомизированных исследованиях при платиночувствительных рецидивах. На сегодня опубликованы результаты только двух рандомизированных исследований: по сравнению паклитаксела с топотеканом (226 больных) и пегилированного липосомального доксорубина с топотеканом (474 больных) (табл.13) [13, 14, 27]. В первом протоколе частота объективного ответа была выше при топотекане, но без статистической значимости, а выживаемость была продолжительнее при паклитакселе. Миелосупрессия была наиболее частым побочным проявлением в обеих группах, но чаще при топотекане. Во втором исследовании частота ответа при пегилированном липосомальном доксорубине и топотекане была приблизительно одинаковой, но продолжительность выживаемости была значительнее при пегилированном липосомальном доксорубине (108 и 70 нед., соответственно, p=0,017). Для топотекана была характерна выраженная гематологическая токсичность, для пегилированного липосомального доксорубина – стоматиты, ладонно-подошвенный синдром.

Платинорезистентные рецидивы Выбор неплатинового препарата

Ряд неплатиновых препаратов, предлагаемых для лечения платинорезистентных больных, обладают сравнимой активностью, но различным токсическим профилем (табл.10). И хотя побочные проявления достаточно эффективно купируются, но могут оказывать значительное негативное влияние на уровень качества жизни. Все эти факты должны быть доведены до сведения больной. В 2008 г. были опубликованы результаты рандомизированного исследования NSGO-OC-0101, в котором сопоставлялись два режима химиотерапии: паклитаксел 80 мг/м² еженедельно или пегилированный липосомальный доксорубин 40 мг/м² каждые 4 недели - с гормонотерапией тамоксифеном 40 мг ежедневно у таксаноплатинорезистентных больных. Назначение цитостатиков увеличивало незначительно, но статистически достоверно, медиану беспродвижной выживаемости по сравнению с тамоксифеном (99, 84 и 62 дня соответственно, p=0,04), но не сказалось на общей выживаемости. Все режимы терапии были толерантны, но большая токсичность была на пегилированный липосомальный доксорубин [17].

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ РАННИХ СТАДИЙ РАКА ЯИЧНИКА

Адьювантная терапия ранних стадий рака яичника (I-IIIa) остается спорным вопросом, за исключением II стадии, которую можно рассматривать как уже распространенный опухолевый процесс и требующий обязательной послеоперационной комбинированной химиотерапии.

Пациентки с ранним раком яичника разделяются на две группы: *низкого и высокого риска рецидивирования*.

Наилучший прогноз у больных с *низким риском*, а именно IAG, после радикальной или консервативной опе-

Таблица 14

Рандомизированные исследования ICON1 и ACTION по адъювантной химиотерапии раннего рака яичника

| Исследование | Н б-х | Стадия | Ранд. | 5-летняя | (%) | P |
|---|---------|--------------------|-------------------------|-----------|----------------|--------------|
| Colombo et al., 2003 ICON1 | 241/238 | I/II | CisРили Сб,или САР/- | БРВ ОВ | 73/62 79/70 | 0,01 0,03 |
| Trimbos et al.,2003 ACTION (35% оптим. стадирования) | 224/224 | IA/B G2/3, IC, IIA | CisРили Сб,или САР/- | БРВ ОВ | 76/68 85/78 | 0,02 НД |

Аббревиатура: CisP – цисплатин, Сб – карбоплатин; САР – цисплатин/ доксорубин/циклофосфамид; РС – паклитаксел/карбоплатин; БРВ – безрецидивная выживаемость; ОВ – общая выживаемость; НД – статистически не достоверно.

рации и без дополнительного лечения. Пятилетняя выживаемость достигает 95%. В настоящее время больным раком яичника низкого риска адъювантная химиотерапия не назначается.

Высокий риск включает больных IA и IB стадиями с неблагоприятными гистотипами и/или низкой дифференцировкой G2, G3, а также IC стадией любых гистотипов и дифференцировок, которые являются кандидатами для адъювантной терапии, т.к. риск рецидива достигает 30-50%.

Два крупномасштабных проспективных рандомизированных исследования определили значение адъювантной химиотерапии у больных с высоким риском.

С ноября 1990 по январь 2000 г. европейское исследование ACTION (Adjuvant Chemotherapy in Ovarian Neoplasm), объединившее 40 институтов из 10 стран, включило 448 больных ранним раком яичника из высокого риска в рандомизацию: 224 больных получали 6 циклов платиносодержащей химиотерапии и 224 – наблюдались. Медиана прослеживания за больными составила 5,5 лет. Различия в общей выживаемости было статистически недостоверно, 85% против 78%, $p=0,1$. Тогда как, различия в безрецидивной выживаемости было статистически достоверным, 76% против 68%, $P=0,02$. Одним из условий участия в исследовании было выполнение оптимального хирургического стадирования, что было соблюдено только у одной трети больных (151). Оптимальное стадирование оказалось наиболее важным благоприятным прогностическим фактором в общей и безрецидивной выживаемости ($P=0,04$). Показатели общей и безрецидивной выживаемости у больных с оптимальным стадированием были выше, чем у больных без оптимального стадирования ($p=0,04$), что предполагает у последних скрытого большего распространения опухолевого процесса. Этим можно объяснить положительный эффект адъювантной химиотерапии в группе без оптимального стадирования, в отличие от отсутствия эффекта в группе с оптимальным стадированием [30].

Параллельно с ACTION в Европе с августа 1991 по январь 2000 г. проводилось другое рандомизированное исследование ICON1 (International Collaborative Ovarian Neoplasm). В рандомизацию включались больные раком яичника I/II стадий, направляемых врачами, неуверенными, необходима или нет адъювантная химиотерапия данной категории больных. Оптимальное стадирование не являлось обязательным критерием включения. Адъювантную платиносодержащую химиотерапию получила 241 больная, 236 составили группу наблюдения. По результа-

там этого исследования статистически достоверные различия в общей и безрецидивной выживаемости были в пользу адъювантной терапии, соответственно на 11% (73% против 62%, $P=0,01$) и 9% (79% против 70%, $P=0,03$), [8]. Правда, при дальнейшем прослеживании до 9 лет различие по показателю общей выживаемости составило 7% и не достигало статистической достоверности (71% против 64%, $P=0,1$) [26].

То, два крупномасштабных рандомизированных исследования ACTION и ICON1, суммарно включивших 925 больных ранним раком яичника из группы высокого риска, продемонстрировали преимущество адъювантной терапии: общая выживаемость 82% против 74%, $P=0,08$, безрецидивная – 76% против 65%, $P=0,001$, (табл.14).

Какова длительность адъювантной химиотерапии?

Греческое исследование Hellenic Cooperative Oncology Group представило результаты 6-летнего опыта применения адъювантной химиотерапии 69 больным ранним раком яичника из высокого риска (Ia и Ib G2/3, Ic, IIa и IIb). Химиотерапия состояла из 4-х циклов РС (паклитаксел 175 мг/м² и карбоплатин AUC=6 каждые 3 недели). Пятилетняя общая и безрецидивная выживаемость составили соответственно 87 и 79%. По мнению исследователей, 4 цикла РС являются эффективной адъювантной терапией раннего рака яичника. Тем не менее, наихудшие результаты были в группе больных Ic-IIb G2/3, которые, возможно, требуют более длительной терапии [5].

С марта 1995 по май 1998 г. 427 больных ранним раком яичника (Ia G3 и Ib G3, Ic, II) были рандомизированы на получение 3 и 6 циклов РС в американском исследовании GOG157, [6]. До 70% больных в каждой группе были подвергнуты полному хирургическому стадированию. Токсичность была статистически значительно выше после 6 циклов (нейротоксичность, гранулоцитопения, анемия). Частота рецидивов составила 20,1% после 6 циклов и 25,4% после 3 ($P=0,1$). Общая смертность в обеих группах была одинаковой. По заключению экспертов при сравнении 3 с 6 циклами частота рецидивов была несколько выше (без статистической достоверности), но 6 циклов ассоциировались с большей токсичностью. Среди больных с полным хирургическим стадированием частота рецидивов была 23% после 3 циклов и 20% после 6. В течение 5 лет в общей группе больных частота рецидивов среди больных с полным стадированием была 22%, с неполным - 26% (без статистической достоверности).

Таблица 15

Группы риска прогрессирования раннего рака яичника и адъювантная терапия (Ульрих Е.А., Урманчеева А.Ф., 2007)

| Риск | Стадия, дифференцировка и гистотип | Адъювантная терапия |
|---------------|--|--|
| Низкий | <i>IAG1/2 диплоидный</i> | нет |
| Промежуточный | <i>IAG1/2 анеуплоидный, светлоклеточный; IAG3, IBG1/2, светлоклеточный</i> | 3-4 цикла монотерапии платиносодержащей химиотерапии (Сб, Р) |
| Высокий | <i>IBG3, IC</i> | 3-4 цикла монотерапии платиносодержащей химиотерапии (Сб, Р) или *индивидуально 6 циклов комбинированной при IC (ТС,ТР,СР) |

Аббревиатура:

Сб – карбоплатин, Р – цисплатин; ТС – паклитаксел+карбоплатин; ТР – паклитаксел +цисплатин ;

СР – цисплатин+доксорубин+циклофосфамид;

Нерешенные вопросы адъювантной терапии раннего рака яичника

Несомненно, одним из важных факторов в решении вопроса о проведении адъювантной химиотерапии после операции по поводу раннего рака яичника является выполнение *полного хирургического стадирования*.

Помимо субстадии, дифференцировки опухоли, гистотипа, немаловажное значение имеет информация о плоидности опухоли или морфометрии.

Требуют уточнения критерии включения в соответствующие группы риска при раннем раке, с исключением вообще II стадии. По-видимому, недостаточным является разделение только на две группы: низкого и высокого риска. Целесообразнее разделение на *3 группы: низкого, промежуточного и высокого риска.*

В табл. 15 представлены показания к адъювантной химиотерапии больным ранним раком яичника [1].

При *низком риске (IAG1/2 диплоидный)* – наблюдение.

При *промежуточном риске (IAG1/2 анеуплоидный, светлоклеточный; IAG3, IBG1/2, светлоклеточный)* – рестадирование, 3 цикла платиносодержащей химиотерапии.

При *высоком риске (IBG3, IC)* – рестадирование, 6 циклов комбинированной платиносодержащей химиотерапии, не исключается в дальнейшем включение бевацизумаба в поддерживающую терапию после получения результатов ICON7.

Таким образом, лекарственная терапия больных раком яичника требует индивидуального, разностороннего и творческого подхода с учетом накопленного сорокалетнего мирового опыта лечения.

Литература

1. Ульрих ЕА, Урманчеева А.Ф. Адъювантная терапия рака яичника и рака тела матки // Практич.онкология. – 2007. – т.8,№3. – P.147-153.
2. Advanced Ovarian Cancer Trialists Group: Chemotherapy for Advanced Ovarian cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews. Issue 4, 2002
3. Alberts D.S., Liu P.Y., Hannigan E.V. et al. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer // N. Engl. J. Med. – 1996. – Vol.335 (26). – P.1950-1955.
4. Armstrong D.K., Bundy B., Wenzel L. et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer // N. Engl. J. Med. – 2006. – Vol.354(4). – P.34-43.
5. Bamias A, Papadimitriou C, Efstathiou E, et al: Four cycles of paclitaxel and carboplatin as adjuvant treatment in early-stage ovarian cancer: a six-year experience of the Hellenic Cooperative Oncology Group // BMC Cancer. – 2006. – Vol.6. – P.228.
6. Bell J., Brady M.F., Young R.C. et al. Randomized phase III trial of three versus six cycles of adjuvant carboplatin and paclitaxel in early stage epithelial ovarian carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study // Gynecol. Oncol. – 2006. – Vol.102. – P.432-439.
7. Bookman M. for the Gynecologic Cancer Intergroup. GOG182-ICON5: 5-arm phase III randomized trial of paclitaxel and carboplatin versus combinations with gemcitabine, pegylated liposomal doxorubicin or topotecan in patients with advanced stage epithelial ovarian or primary peritoneal carcinoma // J. Clin. Oncol. – 2006. – Vol.24(18S). – 256s (abstract #5002).
8. Colombo N., Guthrie D., Chiari S. et al. International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1: A randomized trial of adjuvant chemotherapy in women with early-stage ovarian cancer // J. Natl. Cancer. Inst. – 2003. – Vol.95. – P.125-132.
9. Coverts A., Carey M., Bryson P. et al. Systematic review of first-line chemotherapy for newly diagnosed postoperative patients with stage II, III, or IV epithelial ovarian cancer // Gynecol. Oncol. – 2002. – Vol.85. – P.71-80.

10. *du Bois A, Lueck HJ, Meier W. et al.* Cisplatin/paclitaxel vs carboplatin/paclitaxel in ovarian cancer: update of an Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) Study Group Trial // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. – 1999. – Vol.18(abstr). – P.356a.
11. *Ferrero JM, Weber B, Geay J.-F. et al.* Second-line chemotherapy with pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin is highly effective in patients with advanced ovarian cancer in late relapse: a GINECO phase II trial // Ann. Oncol. – 2007. – Vol.18. – P.263.
12. *Gadducci A, Carnino F, Chiara S. et al.* Intraperitoneal versus intravenous cisplatin in combination with intravenous cyclophosphamide and epidoxorubicin in optimally cytoreduced advanced epithelial ovarian cancer: a randomized trial of the Gruppo Oncologica Nord-Ovest // Gynecol. Oncol. – 2000. – Vol.76. – P.157-162.
13. *Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D. et al.* Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan // J. Clin. Oncol. – 2001. – Vol.19. – P.3312-3322.
14. *Gordon AN, Tonda M, Sun S.* Doxil Study 30-49 Investigators. Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a phase 3 randomized study of recurrent and refractory epithelial ovarian cancer // Gynecol. Oncol. – 2004. – Vol.95. – P.7-8.
15. Gruppo Interregionale Cooperativo Oncologico Ginecologia (GICOG): Long-term results of a randomized trial comparing cisplatin with cisplatin and cyclophosphamide with cisplatin, cyclophosphamide, and Adriamycin in advanced ovarian cancer // Gynecol. Oncol. – 1992. – Vol.45. – P.115-117.
16. ICON Collaborators: ICON2: Randomised trial of single-agent carboplatin against three-drug combination of CAP (cyclophosphamide, doxorubicin and cisplatin) in women with ovarian cancer // Lancet. – 1998. – Vol.352. – P.1571-1576.
17. *Kristensen G, Kaern J, Baekelandt M.* Chemotherapy versus hormonal treatment in patients with platinum and taxane resistant ovarian cancer: A NSGO study // J. Clin. Oncol. – Vol.26. – 2008 (May 20 suppl; abstr 5508) .
18. *Markman M, Bundy BN, Alberts DS. et al.* Phase III trial of standard dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group and Eastern Cooperative Oncology Group // J. Clin. Oncol. – 2001. – Vol.19(4). – P.1001-1007.
19. *Markman M, Liu PY, Wilczynski S. et al.* Phase III randomized trial of 12 versus 3 months of maintenance paclitaxel in patients with advanced ovarian cancer after complete response to platinum and paclitaxel-based chemotherapy: a Southwest Oncology group and Gynecologic Oncology Group trial // J. Clin. Oncol. – 2003. – Vol.21(13). – P.2460-2465.
20. *McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF. 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. – Vol.334. – P.1-6.
21. *Neijt JP, Engelholm SA, Tuxen MK. et al.* Exploratory phase III study of paclitaxel and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin in advanced ovarian cancer // J. Clin. Oncol. – 2000. – Vol.18. – P.3084-3092.
22. *Ozols RF, Bundy BN, Fowler J. et al.* Randomized phase III study of cisplatin (CIS)/paclitaxel (ÐÑÑ) versus carboplatin (CARBO)/PAC in optimal stage III epithelial ovarian cancer (ÎÑ): A Gynecologic Oncology Group Trial (GOG 158) // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. – 1999. – Vol.18 (abstr). – P.356a.
23. *Piccart MJ, Bertelsen K, James K. et al.* Randomized Intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced ovarian cancer // J. Natl. Cancer. Inst. – 2000. – Vol.92. – P.699-708.
24. *Polyzos A, Tasvaris N, Kosmas C. et al.* A comparative study of intraperitoneal carboplatin versus intravenous carboplatin with intravenous cyclophosphamide in both arms as initial chemotherapy for stage III ovarian cancer // Oncology. – 1999. – Vol.56. – P.291-296.
25. *Pujade-Lauraine E, Paraiso D, Cure H. et al.* Predicting the effectiveness of chemotherapy (CX) in patients with recurrent ovarian cancer (ROC): a GINECO study (abstract 829) // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. – 2002. – Vol.21. – P.208a.
26. *Swart AM.C.* 10 years follow-up of women enrolled in a randomized trial of adjuvant chemotherapy for early stage ovarian cancer (ICON1) // Int. J. Gynecol. Cancer. – 2006. – Vol.16 (Supp 13). – P.599.
27. *ten Bokkel Huinink W, Gore M, Carmichael J. et al.* Topotecan versus paclitaxel for the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer // J. Clin. Oncol. – 1997. – Vol.15. – P.2183-2193.
28. The ICON and AGO Collaborators. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer; the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial // Lancet. – 2003. – Vol.361. – P.2099-2106.
29. The International Collaborative Ovarian Neoplasm (ICON) Group: Paclitaxel plus carboplatin versus standard chemotherapy with either single agent carboplatin or cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in women with ovarian cancer: the ICON3 randomised trial // Lancet. – 2002. – Vol.360. – P.505-515.
30. The Ovarian Cancer Meta-Analysis Project. Cyclophosphamide plus cisplatin versus cyclophosphamide, doxorubicin and cisplatin chemotherapy of ovarian carcinoma: a meta-analysis // J. Clin. Oncol. – 1991. – Vol.9. – P.1668-1674.
31. *Trimbos JB, Vergote I, Bolis G. et al.* Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early stage ovarian carcinoma: European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Adjuvant Chemotherapy in Ovarian Neoplasm trial // J. Natl. Cancer. Inst. – 2003. – Vol.95. – P.113-125.

32. Vasey P.A. Survival and longer-term toxicity results of the SCOTROC study: docetaxel-carboplatin (DC) vs. paclitaxel-carboplatin (PC) in epithelial ovarian cancer // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. – 2002. – Vol.21 (abstr). – P.202a.
33. Viens P., Petit T., Yovine A. et al. Phase II trial of oxaliplatin (OXA) combined with paclitaxel (P) in platinum + taxanes sensitive advanced ovarian cancer (AOC) patients: Final results // Journal of Clinical Oncology, 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). – Vol 22, No 14S (July 15 Supplement). – 2004. – P.5023.
34. Yen M.-S., Juang C.-M., Lai C.-R. et al. Intraperitoneal cisplatin-based chemotherapy vs intravenous cisplatin-based chemotherapy for stage III optimally cytoreduced epithelial ovarian cancer // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2001. – Vol.72. – P.55-60.