

© Л. Д. Яценко

УДК 616-006.04-085.277.3

Л. Д. Яценко

РОЛЬ ПРЕПАРАТОВ ПЛАТИНЫ В ЛЕЧЕНИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

Национальный институт рака (г. Киев)

Данная работа является фрагментом НИР Национального института рака «Розробити методи підвищення ефективності лікування хворих на злоякісні пухлини органів грудної порожнини III-IV стадій», № государственной регистрации 0103U003014.

Химиотерапия, наряду с хирургическим и лучевым лечением, является важнейшим направлением терапии онкологических больных [28, 29]. Но если возможности дальнейшего прогресса хирургического и лучевого лечения почти исчерпаны (резектабельность опухолей органов пищеварения не превышает 18-20%, то перспективы химиотерапии весьма значительны, в особенности в лечении неоперабельных и метастатических новообразований [26]. Гигантская исследовательская работа, ведущаяся в мире по поиску и испытанию новых эффективных противоопухолевых препаратов, уже привела к широкому использованию около 50 средств химиотерапии опухолей [34], и еще десятки препаратов проходят различные стадии испытания и отбора. Однако пока эффективность химиотерапии опухолей также оставляет желать много лучшего: 40-50% больных изначально не реагируют на химиотерапию (в силу первичной устойчивости, недостаточной концентрации препарата в опухоли, ограничиваемой токсичностью и др. побочными эффектами), а чувствительные к химиотерапии опухоли более или менее быстро приобретают резистентность к ней, что делает неэффективным и даже вредным проведение повторных курсов. Пессимизм в отношении химиотерапии рака был в 80-е годы почти всеобщим. Применение алкилирующих химиопрепаратов в 60-70-е годы мало повлияло на исходы рака основных локализаций, сопровождалось даже сокращением жизни больных и развитием тяжелых побочных эффектов. Особенно важно, что у ~85% больных, например, раком легких, на протяжении курса химиотерапии развивались отдаленные метастазы.

Важнейшим, поистине революционным прорывом в области химиотерапии опухолей в 80-е годы XX столетия, явилось применение препаратов платины, противоопухолевая активность которых была открыта в 1969 г. Препараты платины, в особенности цисплатин, карбоплатин, существенно увеличили процент опухолей, отвечающих на химиотерапию, в особенности распространенных. Рандомизированные исследования 80-х годов [25]

показали, что химиотерапия, базирующаяся на цисплатине, существенно повышает выживаемость, качество жизни пациентов, улучшает симптоматику у большинства неоперабельных больных IV стадии. При мелкоклеточном раке легких применение цисплатина увеличило продолжительность жизни больных с 6 до 10 мес., а в IIIA и IIIB стадии до 14-18 мес. [1]. Цисплатин оказался эффективным и при операбельном раке легких с наличием метастазов в лимфатические узлы [2, 19]. Цитотоксическая активность соединений платины, угнетение пролиферации клеток опухоли обусловлены множественностью возникающих повреждений, блокадой клеточного цикла в контрольных пунктах G₂-M и G₁-S, угнетением синтеза и повреждением ДНК и хромосом (образованием делеций и др. аберраций хромосом, анеуплоидией), усилением апоптоза [1]. Через 8 лет после открытия противоопухолевой активности координационных соединений платины, в 1977 г. в клиническую практику вошел препарат цисплатин – вначале как эффективное средство лечения семинома (опухолей яичек). Сейчас этот препарат применяют при лечении злокачественных новообразований легких, головы и шеи, мочеоловой сферы (прежде всего рака яичников), ЛОР-органов, молочной железы, а также остеогенной саркомы, меланомы, нейробластомы и др. [4, 5, 11]. Цисплатин и карбоплатин увеличили выживаемость больных раком легких IV стадии с 10 до 16-26 недель, а годовичная выживаемость достигает 15-25%.

Однако вскоре выяснилось тяжелое побочное действие цисплатина – нефротоксичность [12]. Препарат второго поколения карбоплатин несколько менее нефротоксичен, но ограничивает его эффективность угнетение функции костного мозга [5]. Еще более важным ограничивающим фактором оказалось быстрое образование резистентных к препаратам платины клеточных популяций опухолей. В механизме формирования устойчивости к цисплатину, как и к другим противоопухолевым препаратам, играют роль несколько факторов. Активируются предсуществующие мембранные транспортные белки – Р-гликопротеин и белки множественной лекарственной устойчивости, осуществляющие ускоренный выброс ксенобиотиков из клетки [25]. Сверхэкспрессия металлотиионина – белков, связывающих и детоксицирующих тяжелые металлы, также увеличивает устойчивость

клеток к препаратам платины. Индукция тумор-супрессорных генов (p53 и др.) также вносит свой вклад в этот механизм. Наконец, в формировании противоопухолевой резистентности клеток участвуют фермент глутатион-S-трансфераза (изоформа Пи), алкилирующий химиопрепарат глутатионом, экспрессия генов теплового шока с образованием стрессовых белков, ферментов глюкуронизации ксенобиотиков [27]. Исследованы различные пути преодоления лекарственной резистентности опухолей. Предлагается малые дозы цисплатина комбинировать с другими препаратами, обладающими иным механизмом действия [15, 16, 17], либо вводить цисплатин путем длительных инфузий [30, 31], использовать отсутствие перекрестной резистентности к другим препаратам платины; наконец, использовать парадоксальное увеличение чувствительности цисплатин-резистентной опухоли к препаратам таксола [20], что является дополнительным аргументом в пользу комбинированной терапии этими препаратами [7].

Препараты платины (цисплатин, карбоплатин) и по сей день остаются базисным компонентом большинства схем полихимиотерапии опухолей, несмотря на серьезные ограничения в виде токсичности, врожденной и приобретенной резистентности клеток опухоли [32, 33]. В химиотерапии злокачественных новообразований легких, яичников, пищеварительного тракта в 80-90-е годы обычно применялись схемы полихимиотерапии, включающие, наряду с препаратами платины, также митомицин С, ифосфамид, этопозид, 5-фторурацил ± митомицин, доксорубин ± этопозид, 5-фторурацил ± доксорубин [21] и т. п. И все же результаты оставались малоудовлетворительными.

Дальнейшие поиски велись и ведутся в двух направлениях. С одной стороны, широко развернулись исследования новых химиотерапевтических средств, с иными механизмами цитотоксического действия, с более избирательным действием на опухоль [22, 24, 25]. С другой стороны, делались попытки модификации координационных соединений платины с целью снижения их токсичности и увеличения биосовместимости [13,14]. Ряд новых платиновых препаратов (оксалиплатин, спиро-платин, ормаллатин) проявили более высокую противоопухолевую активность, но она оказалась сопряженной с нефротоксичностью [18, 23]. Принципиально важным шагом вперед явилось создание комплексов платины с биополимерами в реакциях нуклеофильного замещения, обладающих существенно более высокой биосовместимостью и низкой токсичностью. Нами было установлено, что иммобилизация цис-дихлорамминоплатины (ДДП, цисплатин) на ДНК значительно (~в 10 раз) снижает общую токсичность высоких доз препарата и обеспечивает преодоление лекарственной устойчивости [8, 9, 10]. ДНК в качестве носителя

способствует усиленному накоплению препарата растущей опухолью, при сохранении иммунологической активности, и существенно пролонгирует противоопухолевый эффект комплексного препарата. Ионы платины связываются с N7-атомами гуанина и аденина в двухцепочечных молекулах ДНК и с фосфатными группами. В среднем на четырех депротонированных нуклеотидах полианиона ДНК фиксируются до 6 атомов платины. По мере деградации иммобилизованного препарата в растущей опухолевой ткани ионы платины освобождаются и образуют необратимые соединения с ДНК опухолевых клеток, что и является основой эффекта. Фармакопейно полученный препарат полиплатиллен – родоначальник принципиально нового класса противоопухолевых препаратов платины [3].

Препарат прошел I и II фазы клинических испытаний. В настоящее время начался его серийный выпуск фирмой «Новофарм». Полиплатиллен преимущественно накапливается в клетках опухоли, выводится главным образом через кишечник (отсюда отсутствие нефротоксичности), не угнетает костномозговое кроветворение. Основные побочные эффекты – тошнота и рвота (10%) – обусловлены энтеротоксичностью и легко устраняются современными антиэметиками [13]. Возможны кратковременная диарея, лихорадка, аллергические реакции (5%). Полиплатиллен наиболее эффективен при лечении опухолей печени [3], легких, яичников, желчного пузыря, кишечника, желудка и поджелудочной железы, канцероматоза брюшины или плевры (внутрибрюшинное, внутриартериальное или внутривенное введение), костей и мягких тканей, местнораспространенных форм рака, не имеющих иной терапевтической перспективы. Противопоказания: генерализация опухолевого процесса, терминальные состояния, тяжелые необратимые нарушения функции печени и почек. У 55% больных применение полиплатиллена вызывает стойкую ремиссию, а в 35% случаев – стабилизацию процесса: увеличивается продолжительность жизни по сравнению с контрольной группой в 1,3 раза, улучшается качество жизни больных, исчезают боли и проявления эндогенной интоксикации, улучшаются аппетит и настроение; больные становятся подвижными. Пациенты, живущие не более 6-8 месяцев с момента установления диагноза, под влиянием лечения полиплатилленом в 10-13% случаев живут более 3-5 лет при регулярном повторении курсов терапии. Препарат весьма перспективен как средство лечения местнораспространенных форм злокачественных новообразований грудной и брюшной полости. Получение новых иммобилизованных препаратов платины, вполне реально, приведет к расширению терапевтических возможностей и увеличению противоопухолевой эффективности соединений платины.

Литература

1. Добродеев А. А. Комбинированное лечение рака легкого с интраоперационной лучевой терапией в условиях радиосенсибилизации цисплатином : автореф. дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.00.14 «Онкология» / А. А. Добродеев – Томск, 2004. – 19 с.
2. Кондратьев В. Б. Лечение и профилактика осложненной химиотерапии препаратами платины и таксанами / В. Б. Кондратьев, Н. А. Карасева // *Практ. онкология*. – 2000. – № 3. – С. 38-41.
3. Монохіміотерапія поліплатилленом первинного раку печінки / С. О. Шалімов, О. В. Гладкий, І. І. Волченкова [таін.] // *Журн. практ. мед.* – 2006. – Т. 12, № 1. – С. 22-28.
4. Орлова Р. В. Современное стандартное лечение больных немелкоклеточным раком легкого с учетом стадии заболевания / Р. В. Орлова // *Практ. онкол.* – 2000. – № 3. – С. 17-20.
5. Переводчикова Н. И. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Н. И. Переводчикова. – М., 2013. – 511 с.
6. Полиплатиллен в монохимиотерапии первичного рака печени / С. А. Шалимов, А. А. Литвиненко, И. И. Волченкова [идр.] // *Вітчизняні протипухлинні препарати : матеріали І Всеукраїн. наук.-практ. конференції, м. Київ, 14–15 жовтня 2004 р.* – К., 2004. – С. 17-18.
7. Применение комбинации препаратов паклитаксела, цисплатина и фторурацила в амбулаторной химиотерапии злокачественных опухолей / Л. В. Платинский, В. В. Брюзгин, А. Г. Блюменберг [идр.] // *Рос. мед. журн.* – 2002. – Т. 10, № 24. – С. 1116-1118.
8. Применение полиплатиллена для лечения злокачественных новообразований IV стадии / С. А. Шалимов, Л. В. Кейсевич, И. И. Волченкова [идр.] // *Клин. хирургия*. – 1992. – № 1. – С. 40-41.
9. Результаты и перспективы применения нового химиопрепарата полиплатиллена, обладающего противоопухолевыми и противовирусными свойствами / С. А. Шалимов, Л. В. Кейсевич, И. И. Волченкова [идр.] // *Клин. хірургія*. – 1997. – № 12. – С. 9-12.
10. Специфика влияния противоопухолевых соединений платины с высокомолекулярной дезоксирибонуклеиновой кислотой на выживаемость культивируемых клеток / А. А. Шалимов, С. А. Шалимов, Л. В. Кейсевич [идр.] // *Доклады НАН України*. – 1996. – № 3. – С. 132-137.
11. Суспензия цисплатина – активный компонент при химиоэмболизации злокачественных новообразований печени / С. А. Шалимов, А. А. Литвиненко, И. И. Волченкова [идр.] // *Вітчизняні протипухлинні препарати : матеріали І Всеукраїн. наук.-практ. конф., м. Київ, 14–15 жовтня 2004 р.* – К., 2004. – С. 18-19.
12. Токсические свойства отечественного противоопухолевого препарата циклоплатам / Л. И. Михайлова, Е. Л. Членова, О. И. Лояева [идр.] // *Циклоплатам*. – М., 1998. – С. 16–25.
13. Шалімов С. О. Лікарська форма протипухлинного препарату та спосіб її одержання / С. О. Шалімов, І. І. Волченкова, Н. М. Майданевич // *Декларацийний патент на винахід 61543 А від 17. 11. 03, Бюл. № 10*.
14. Шалімов С. О. Спосіб одержання комплексної сполуки платини (II) з н-ДНК / С. О. Шалімов, І. І. Волченкова, Н. М. Майданевич // *Декларацийний патент на винахід 61543 А від 17. 11. 03, Бюл. № 10*.
15. A phase 1 study of cis-molo-nato(4R5R)-4,5-bis(aminomethyl)-1,3-dioxolane platinum (11) in patients with advanced malignancies / N. K. Kim, T. J. Kim, S. G. Shin [et al.] // *Cancer*. – 2001. – Vol. 91. – P. 1549-1556.
16. A phase II trial of gemcitabine-cisplatin-paclitaxel chemotherapy as neoadjuvant treatment of nonresectable stage IIIA (N2) – IIIB non-small cell lung cancer: preliminary results / F. De Marinis, F. Cappuzzo, F. Nelli [et al.] // *Int. J. Cancer*. – 2002. – Vol. 100. – P. 413.
17. A phase III trial comparing gemcitabine plus cisplatin vs gemcitabine alone in pancreatic carcinoma / V. Heinemann, D. Quietzsch, F. Gieseler [et al.] // *Proc. ASCO*. – 2003. – Vol. 22. – Abstr. 1003.
18. Bang Y-J. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomized controlled trial / Y-J. Bang, Y-W. Kim, H-K. Yang [et al.] // *Lancet*. – 2012. – Vol. 379. – P. 315-321.
19. Comparison of survival and quality of life in advanced non-small-cell lung cancer patients treated with two dose levels of paclitaxel combined with cisplatin versus etoposide with cisplatin : results of an Eastern Cooperative Oncology Group trial / P. Bonomi, K. Kim, D. Fairclough, [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2000. – Vol. 18. – P. 623-625.
20. Docetaxel, cisplatin, UFT and leucovorin combination chemotherapy in advanced gastric cancer / D. C. Ob, S. Sung, J. Park [et al.] // *Proc. ASCO*. – 2004. – Abstr. 4231.
21. Fuchs C. S. Postoperative adjuvant chemoradiation for gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma using epirubicin, cisplatin, and infusional (CI) 5-FU (ECF) before and after CI 5-FU and radiotherapy (CRT) compared with bolus 5-FU/LV before and after CRT: Intergroup trial CALGB 80101 / C. S. Fuchs, J. E. Tepper, D. Niedzwiecki [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2011. – Vol. 29 (suppl). – P. 256, abstr 4003.
22. Lee J. Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: The ARTIST trial / J. Lee, H. Lim Do, S. Kim [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2012. – Vol. 30. – P. 268-273.
23. Oxaliplatin (OXA), 5-fluorouracil (5-FU) and leucovorin (LV) in patients with advanced or metastatic gastric cancer / L. Cavanna, A. Zaniboni,
24. F. Artioli [et al.] // *Proc. ASCO*. – 2004. – Abstr. 4068.
25. Paoletti X. Benefit of Adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis / X. Paoletti, K. Oba, T. Burzykowsky [et al.] // *JAMA*. – 2010. – Vol. 303. – P. 1729-1737.
26. Phase II study of irinotecan and cisplatin in patients with small-cell lung cancer / J. Fujiwara, M. Yamakido, M. Fukuoka [et al.] // *Proc. ASCO*. – 1991. – № 10. – P. 189.
27. Randomised phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel alone previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer / D. H. Johnson, L. Fehrenbacher, W. F. Novotny [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2004. – Vol. 22, № 11. – P. 2184-2191.

28. Sasako M. Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer / M. Sasako, S. Sakuromoto, H. Katai [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2011. – Vol. 29. – P. 4387-4393.
29. Smalley S. R. Updated analysis of SWOG-directed Intergroup study 0116: A phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection / S. R. Smalley, J. K. Benedetti, D. G. Haller [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2012. – Vol. 30. – P. 2327-2333.
30. Southwest Oncology Group. S9900: A phase III trial of surgery alone or surgery plus preoperative paclitaxel/carboplatin chemotherapy in early stage non-small cell lung cancer (NSCLC): preliminary results / K. Pisters, P. Bunn, J. Crowley [et al.] // ASCO Annual meeting. – 2005. – Abstr. N: LBA7012.
31. Synthesis and in vitro cytotoxicity of novel lipophilic (diamine) platinum (II) complexes of salicylate derivatives / O. S. Ye, L. G. Lou, W. P. Liu [et al.] // Bioorg med Chem Lett. – 2007. – Vol. 17, №8. – P. 2146-2149.
32. Thatcher N. Some treatment concepts in SCLC / N. Thatcher // Perspectives in lung cancer : VII Europ. conf. – Athens, 2006. – P. 67-73.
33. The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group: cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected nonsmall-cell lung cancer / R. Arriagada, B. Bergman, A. Dunant [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 350, №4. – P. 351-360.
34. The International Lung Cancer Trial Collaborative Group: cisplatin based / R. Arriagada, B. Bergman, A. Dunant [et al.] // Program and abstracts of the 38th Annual Meeting of the American Society of clinical oncology; May 18-21, 2002. – Orlando, Florida, 2002. – Abst. 548.
35. Toffoli G. Pharmacogenetics and stomach cancer: an update /G. Toffoli, E. Cecchin // Pharmacogenetics. – 2007. – Vol. 8, №5. – P. 497-505.

УДК 616-006. 04-085. 277. 3

РОЛЬ ПРЕПАРАТІВ ПЛАТИНИ В ЛІКУВАННІ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН

Яценко Л. Д.

Резюме. У статті показано, що хіміотерапія є одним із головних методів лікування злоякісних пухлин, можливості якого далеко не вичерпані. Застосування препаратів платини прослідковується на протязі декількох десятиліть і досі не втратило свою актуальність. Застосування препаратів платини являється основою багатьох хіміотерапевтичних схем, але висока токсичність часто обмежує її застосування. Поліплатиллен – комплексне поєднання платини з ДНК носієм являється низько токсичним препаратом платини, що дає змогу проводити повноцінні високоефективні курси хіміотерапії.

Ключові слова: злоякісні пухлини, препарати платини, поліплатиллен.

УДК 616-006. 04-085. 277. 3

РОЛЬ ПРЕПАРАТОВ ПЛАТИНЫ В ЛЕЧЕНИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

Яценко Л. Д.

Резюме. В статье показано, что химиотерапия является одним из главных методов лечения злокачественных опухолей, возможности которого далеко не исчерпаны. Применение препаратов платины прослеживается на протяжении нескольких десятилетий и до сих пор не потеряла свою актуальность. Применение препаратов платины является основой многих химиотерапевтических схем, но высокая токсичность зачастую ограничивает ее применение. Полиплатиллен – комплексное соединение платины с ДНК носителем является низкотоксичным препаратом платины, что дает возможность проводить полноценные высокоэффективные курсы химиотерапии.

Ключевые слова: злокачественные опухоли, препараты платины, полиплатиллен.

UDC 616-006. 04-085. 277. 3

Platinum Preparations in the Therapy of Malignant Tumors

Yatsenko L. D.

Abstract. Chemotherapy, along with surgery and radiation therapy, is the most important concept in the therapy of cancer patients.

In 1980s the significant, truly revolutionary, breakthrough in the field of cancer chemotherapy was the application of platinum preparations, antitumor activity of which was discovered in 1969. Platinum preparations, especially cys-platinum, carboplatin, considerably increased the percentage of tumors, particularly advanced ones, responding to chemotherapy.

Platinum preparations (cys-platinum, carboplatin) up till now are the basic components of the majority of cancer polychemotherapy regimens, in spite of severe restrictions as for toxicity, inborn and acquired resistance of tumor cells.

A crucial step forward was the creation of complexes of platinum with biopolymers in nucleophilic substitution reactions with significantly higher biocompatibility and low toxicity.

Polyplatillen is the parent agent of fundamentally new class of anticancer platinum preparations, obtained pharmaceutically. The preparation has been clinically tested in two stages. Currently it is being serialized by the

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

“Novopharm” company. Polyplatillen is mainly accumulated in tumor cells, excreted through bowels (that's why there is no renal toxicity), does not inhibit a bone marrow hematosis. The major side effects, i. e., nausea and vomiting

(10%) are caused by enterotoxicity and are easily eliminated by current antiemetics. Short-term diarrhea, fever, allergic reactions (5%) may be occurred. Polyplatillen is the most effective in treatment of liver tumor, lung tumor, ovarian tumor, gallbladder tumor, intestine tumor, gastric and pancreas tumor, peritoneum or pleura carcinomatosis (intraperitoneal, intra-arterial or intrapleural introduction), sarcomas and soft tissue tumor, locally advanced cancer types, having no other therapeutic perspective. Contraindications: generalization of tumor process, terminal states, severe irreversible dysfunctions of liver and kidneys. Application of polyplatillen causes stable remission in

55% of patients, and in 35% of cases it leads to stabilization of the process: life expectancy is increased by 1.3 times in comparison with control group, patients' life quality is improved, pain and manifestations of endogenous intoxication disappear, appetite and mood is ascended; patients become mobile. Patients, living not more than 6-8 months from the moment the diagnosis has been made, under the effect of polyplatillen treatment in 10-13% of cases live more than 3-5 years under the regular recurrence of therapy courses. The preparation is rather promising as the remedy for treatment of locally advanced forms of thoracic and abdominal cavity malignant tumors. New immobilized platinum preparations are realistic and would lead to enhancement of therapeutic facilities and incensement of antitumoral effectiveness of platinum compounds.

Key words: malignant tumors, platinum preparations, polyplatillen.

Рецензент – проф. Баштан В. П.

Стаття надійшла 29. 01. 2014 р.