

Свінціцький В. С., Воробйова Л. І., Неспрядько С. В.

АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ХІМІОТЕРАПІ ХВОРИХ НА ЗЛОЯКІСНІ ПУХЛИНИ ЯЄЧНИКА

Національний інститут раку МОЗ України, м. Київ

АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ХІМІОТЕРАПІ ХВОРИХ НА ЗЛОЯКІСНІ ПУХЛИНИ ЯЄЧНИКА – У статті проведено огляд сучасної літератури з проблеми лікування злоякісних пухлин яєчників. Розглядаються питання із хіміотерапією 2 лінії, а також абдомінально і таргетно терапією.

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ХИМИОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ЯИЧНИКА – В статье проведен обзор современной научной литературы по проблеме лечения злокачественных опухолей яичников. Рассматриваются вопросы химиотерапии второй линии, а также эндоабдоминальной и таргетной терапии у больных злокачественными опухолями яичника.

ACTUAL PROBLEMS OF CHEMOTHERAPY OF PATIENTS WITH OVARIAN CARCINOMA – The review of modern literature on the problems of treatment of ovarian carcinoma is represented in the article. The problems of the second-line chemotherapy as well as abdominal and target therapy are discussed.

Ключові слова: злоякісні пухлини яєчника, хіміотерапія.

Ключевые слова: злокачественные опухоли яичника, химиотерапия.

Key words: ovarian carcinomas, chemotherapy.

Обв'язковим компонентом сучасної хіміотерапії I лінії хворих на злоякісні пухлини яєчника (ЗПЯ) є похідні платини, що підтверджено результатами мета-аналізу індивідуальних даних майже 10 тис. пацієнтів – учасників 45 рандомізованих досліджень. Показано, що виживаність хворих підвищується, якщо лікування починається з похідних платини порівняно з хіміотерапією без таких, а також за умови комбінації похідних платини порівняно з хіміотерапією з призначенням у монорежимі. У комбінації з цисплатиною використовують циклофосфан (схема СР) або циклофосфан і доксорубіцин (схема САР). Мета-аналіз показав, що ефективність режиму САР вища, ніж режиму СР як за безпосередніми, так і віддаленими результатами лікування з абсолютним покращанням 2- і 5-річної виживаності. Подальший розвиток хіміотерапії пов'язаний з вивченням і впровадженням в онкологічну практику таксанів [20-25].

Підсумком рандомізованих досліджень стало визнання стандартом I лінії хіміотерапії комбінації паклітаксел+карбоплатини АUC 5. У рандомізованому дослідженні (SCOTROC), присвяченому порівняльному вивченню комбінації карбоплатини АUC 5 з доцетакселом або паклітакселом, встановлено, що доцетаксел виявився гідною заміною паклітакселу, і це може бути використане для розробки підходів до індивідуалізації лікування [1-4]. Проте у системі таких обґрунтованих рекомендацій не «вписувалися» результати досліджень ICON3 і GOG 132, згідно з якими залишається пріоритетним призначення у I лінії хіміотерапії карбоплатини або цисплатини. Комбінація похідних платини з паклітакселом не призводить до вірогідного поліпшення безпосередніх і віддалених результатів лікування порівняно з монотерапією препаратами платини [5-7].

Активний пошук ефективних комбінацій препаратів I лінії хіміотерапії продовжується у різних напрямках: вивчення трьохкомпонентних комбінацій, створення нових схем і модифікацій режимів на основі існуючих стандартів, вивчення режимів, способи введення цитостатиків, що передбачають послідовне введення препаратів, ендоабдомінальна хіміотерапія, вивчення нових цитостатиків з таргетною дією.

Застосування трьохкомпонентної схеми (паклітаксел + карбоплатин + гемзар) дозволило досягти повної ремісії у 53 % хворих на занедбані ЕЗПЯ (М. Hesley, 2005). Застосування іншої трьохкомпонентної схеми (келікс + паклітаксел + карбоплатин) дозволило досягти загального ефекту у 81,3 % хворих (J. Aranz, 2005). Подібний ефект лікування спостерігався у хворих на занедбані ЕЗПЯ після застосування інших трьохкомпонентних схем Р. Escobar, 2005, [8-13].

Найбільш суттєвими виявились результати дослідження GOG182 у 4312 хворих на ЕЗПЯ III-IV стадії після виконання циторедуктивних операцій. У I лінію ПХТ включали третій цитостатик (гемцитабін або ліпосомальний доксорубіцин) до комбінації карбоплатин + паклітаксел або чергування цитостатиків з різним механізмом дії [14]. Аналіз результатів терапії показав, що включення третього цитостатика або чергування різних препаратів не призводить до покращання результатів лікування, але суттєво підсилює гематологічну токсичність. Отже, на даний час стандартом проведення I лінії хіміотерапії залишається комбінація двох препаратів – карбоплатини і паклітакселу.

Такий же висновок було отримано у дослідженнях, проведених італійськими і грецькими дослідниками – потрійна комбінація цитостатиків із включенням інших цитостатиків (гемзара, топотекана, кампто, ліпосомальний доксорубіцин) не призводить до істотного поліпшення результатів ПХТ хворих на ЗПЯ порівняно зі стандартною ПХТ [15-16].

Складається враження, що за допомогою вказаних цитостатиків (карбоплатин, паклітаксел та інші) досягнута межа сучасних можливостей ПХТ у лікуванні хворих на ЗПЯ. Тому необхідні нові препарати з фармацевтичною дією на інші мішені пухлинних клітин або інші методи введення цитостатиків хворим на ЗПЯ.

З цього погляду звертає на себе увагу масштабне рандомізоване дослідження GOG (майже 800 хворих), в якому проводилось порівняльне вивчення двох режимів (карбоплатин АUC + паклітаксел і цисплатин + паклітаксел) у хворих на ЗПЯ III стадії після оптимально циторедукції. Згідно з результатами дослідження, ефективність лікування хворих була однаковою, але частіше спостерігались ознаки токсичності. Результати дослідження наочно демонструють і ще раз підкреслюють необхідність розробки нових підходів до підвищення ефективності лікування місцево-поширених форм ЗПЯ, а саме ефективних засобів підтримуючої та консолідуючої терапії для поліпшення виживаності хворих на ЗПЯ.

У даний час накопичено певний досвід у вивченні консолідуючої і підтримуючої хіміотерапії, що проводиться після досягнення клінічно повної ремісії. Під консолідуючою терапією розуміють відносно короткий цикл лікування, який може включати високодозну хіміотерапію, променевою терапію, введення радіоактивного фосфору, імунорадіотерапію). Жоден з видів консолідуючої терапії не впливає на загальну виживаність хворих.

Підтримуючою називають ХТ, що проводиться після досягнення клінічно повної ремісії впродовж довгого часу. Підтримуюче лікування може включати монохіміотерапію, збільшення загального числа циклів індукційно хіміотерапії, ендоабдомінальну хіміотерапію, імунотерапію.

Збільшення кількості циклів індукційно хіміотерапії з 5-6 до 8-12 так само, як і додаткове проведення 4 циклів хіміотерапії топотеканом або епірубіцином, не збільшує час до прогресування процесу або виживаність хворих.

Для проведення підтримуючої терапії використовують паклітаксел, який відноситься до таксанів. Відомо, що останні, крім цитостатичних здібностей, мають і антиангіогенні властивості, крім того, при мутації гена TP53 х протипухлинна активність вища, ніж у похідних платини.

У середньому через 16-18 міс. після індукційно хіміотерапії у хворих на ЗПЯ спостерігається прогресування пухлинного процесу. Чи можливо запобігти такому становищу

призначенням підтримуючо терапі? Відповідь на це питання спробували одержати автори дослідження, в якому хворим, що досягли повно регресі пухлини після закінчення 6 курсів хіміотерапі похідними платини і паклітакселом, додатково призначали від 3 до 12 курсів підтримуючо хіміотерапі паклітакселом, проте таке лікування істотно не впливало на тривалість життя хворих на ЗПЯ.

У ряді робіт звертається увага на зв'язок концентрації СА-125 у сироватці крові з ефективністю ПХТ I лінії. При концентрації СА-125 менше 10 од/мл проведення 12 курсів підтримуючо терапі вірогідно збільшувало тривалість життя хворих, а при концентрації більше 10 од/мл – не впливало на цей параметр. Іншими словами, проведення додатково підтримуючо терапі протягом 12 міс. може бути ефективним у хворих з високою чутливістю пухлин до хіміотерапі, оскільки концентрація СА 125 менше 10 од/мл є непрямым свідченням високої чутливості пухлини до цитостатиків. Очевидно, що концентрацію СА-125 після закінчення індукційно хіміотерапі можна вважати важливим прогностичним чинником.

При проведенні II лінії хіміотерапі більшість фахівців дотримуються наступного алгоритму. При "світлому" проміжку (інтервал між проведенням останнього курсу хіміотерапі і датою реєстрації прогресування хвороби) більше 6 міс. призначається комбінація похідних платини та іншого препарату, при інтервалі менше 6 міс. – монотерапі іншим цитостатиком.

У дослідженні, проведеному в Дані, хворим на ЕЗПЯ з прогресуванням пухлинного процесу після раніше проведено I лінії ПХТ (таксани і похідні платини) призначали комбінацію препаратів – ліпосомальний доксорубіцин + гемцитабін кожні 3 тижні. За показниками виживаності хворих (медіана часу до прогресування – 212 днів, медіана тривалості життя – 234 дні) дана комбінація препаратів рекомендується як хіміотерапі II лінії у хворих з коротким "світлим" проміжком [17].

Отже, на сьогодні не існує єдиної схеми ПХТ I та II лінії, застосування якої було б найбільш ефективним. Це зумовлене тим, що ефективність ПХТ залежить від багатьох факторів, у тому числі від типу циторедуктивно операції, стадії пухлинного процесу, агресивності пухлинного росту, резистентності до цитостатиків та багатьох інших факторів.

Поява нової групи так званих таргетних препаратів відкрила нові можливості лікування злоякісних новоутворень, у тому числі і ЗПЯ. Так, у пухлинах яєчника спостерігається гіперекспресія епідермального фактора росту до 35-70 %, для зменшення якого необхідне застосування його інгібіторів. Такий механізм дії має ряд хіміопрепаратів, до яких відносяться глібек – специфічний конкурентний інгібітор рецепторно с-kit-тирозинкінази, герцептин – інгібітор HER-2/неу, целекоксіб – інгібітор циклооксигенази 2, лапатиніб – інгібітор HER-2 і HER-1, а також гефітиніб (іресса), ерлотиніб (тарсева), цетуксимаб (ербітукс) [A. Garcia, 2005, R. Burger, 2005].

Вивчаються також препарати з антиангіогенною дією, що блокують фактор росту ендотелію судин (VEGF – vascular endothelial growth factor). До препаратів з такою дією відноситься бевацизумаб (авастін) [33]. При аналізі результатів дослідження режимів лікування з бевацизумаб + циклофосфан при ХТ II-III лінії у хворих на ЗПЯ досягнута часткова ремісія у 21 %, стабілізація процесу – у 59 %, прогресування пухлинного процесу – у 21 % хворих, медіана виживаності до прогресування становила 5,8 міс. (A. Garcia, 2005, R. Burger, 2005).

При застосуванні таргетних препаратів для лікування хворих на ЗПЯ, як і при застосуванні відомих цитостатиків, поряд з досягненням певних показників виживаності спостерігаються токсичні прояви. Так, при застосуванні іресса в ХТ II-III лінії виникала нейтропенія IV ступеня у 16 %, токсичні прояви на шкірі – у 46 %, діарея – у 76 % хворих

(R. Schilder, 2005). Токсичні прояви на шкірі виявлялись і при застосуванні паклітаксел + карбоплатин I AUC6 + тарсева при I лінії ПХТ хворих на ЗПЯ (V. Blank, 2005). Описана фебрильна нейтропенія у 12 %, діарея – у 6 %, вугреподібні висипи на шкірі – у 88 % хворих після застосування паклітакселу + карбоплатину I AUC6 + цетуксимабу при I лінії ПХТ (З. Aghajanian, 2005).

Таким чином, наведені дані свідчать про нез'ясованість багатьох питань, пов'язаних з хіміотерапією хворих на ЗПЯ, ефективність якої залежить від багатьох факторів, у тому числі від застосування схеми лікування хворих, механізму дії цитостатиків, х токсичності, а також від резистентності пухлинних клітин до протипухлинних препаратів. Аналіз механізмів резистентності до цитостатиків показав, що вона значною мірою залежить від комплексу регуляторних особливостей різних процесів у клітині, що зумовлено видовою та тканинною приналежністю, а також тими генетичними змінами, які відбуваються у клітині під час малігнізації та прогресі новоутворення.

Метод ендоабдомінально хіміотерапі з'явився у 1978 р. і пов'язаний з ім'ям R.L. Dedrick, який теоретично обґрунтував доцільність і перспективність вивчення ендоабдомінального (е/а) введення хіміопрепаратів у хворих на ЗПЯ. Фактично такий варіант введення цитостатиків можна розглядати як спробу інтенсифікації хіміотерапі за рахунок підвищення концентрації ліків у черевній порожнині. Проте ефект при е/а введенні реалізується лише у поверхневому шарі пухлини, адже місцева проникаюча здатність цитостатика у пухлину обмежується 2-3 мм (експериментальні дані). З цих позицій хворі з невеликими, часто мікроскопічними, резидуальними проявами пухлинного процесу є ідеальною когортою для е/а хіміотерапі, а при великих пухлинних масах у черевній порожнині використання цього методу введення цитостатиків недоцільне.

Відомі результати багатьох рандомізованих досліджень е/а ПХТ. У дослідженні SWOG8501/GOG1041 було взято 2 групи хворих. Хворим I групи призначали цисплатин е/а 100 мг/м²+ циклофосфан 600 мг/м² в/в; хворим II групи – цисплатин + циклофосфан в/в у тих же дозах. У хворих з е/а введенням цисплатину досягнуто збільшення безрецидивно виживаності на 8 міс.

В іншому дослідженні GOG 114/SWOG9227 також досліджувались результати лікування 2-х груп хворих на ЗПЯ з різними схемами лікування і різним шляхом введенням цитостатиків. Встановлено, що у хворих на ЕЗПЯ II-IV стадії спостерігалась незначна перевага за показниками безрецидивно і загально виживаності у групі хворих з е/а введенням цисплатину, але за токсичністю і якістю життя ця група поступалась контрольній. У дослідженні GOG 172 (I група хворих – паклітаксел в/в у I день, цисплатин е/а у II день і паклітаксел е/а у 3-й день; II група – паклітаксел в/в + цисплатин в/в) досягнуто зниження ризику рецидивів на 28 %, збільшення медіани виживаності при е/а введенні – 66,9 міс. проти 49,5 міс. при в/в введенні цитостатика (2006).

Загальновідомо, що е/а хіміотерапі має раціональні складові: можливість прямого проникнення цитостатиків безпосередньо у пухлину, особливо при великій площі ураження очеревини дрібними дисемінатами, можливість збільшення дози препаратів з мінімальними побічними проявами. Клінічні дослідження показали перевагу е/а хіміотерапі також за показниками безрецидивно виживаності.

У літературі є порівняльні дослідження з вивчення ефективності в/в та е/а шляхів введення стандартних доз паклітаксела і карбоплатину у I лінії хіміотерапі. Серед них привертає увагу дослідження, в якому найяскравіше продемонстровано вірогідне збільшення як часу до прогресування пухлинного процесу у хворих на занедбані ЕЗПЯ, так і показники загально виживаності хворих при е/а хіміо-

терапії паклітакселом (в/в у 1 день), цисплатином (е/а на 2-й день) і паклітакселом у зменшеній дозі (е/а на 8-й день лікування). Необхідно відзначити, що е/а хіміотерапія відрізнялася більшою токсичністю – лейкопенія у 76 %, тромбоцитопенія III ступеня у 12 % хворих порівняно з в/в введенням цитостатиків – відповідно 64 і 4 % хворих.

Разом з тим зафіксовано і недоліки зі сторони такого способу введення ліків, а саме слабкий вплив цитостатиків при заочеревинному розповсюдженні пухлин, при метастазах у печінку, плевру, лімфатичні вузли, що уражаються у хворих на ЗПЯ майже у 60 % випадку. При е/а введенні хіміопрепаратів може виникати біль, приєднуватись інфекція, часто порушується функція кишечника за рахунок утворення масивних злук, що може призвести не тільки до зниження якості життя хворого, але і розвитку кишково неперхідності або перфорації порожнистих органів. За даними деяких дослідників подальші оперативні втручання у пацієнтів після е/а введення цитостатиків практично неможливі [18].

Згідно з результатами протоколу GOG172, е/а хіміотерапія має перевагу за показниками безрецидивно і загально виживаності хворих на ЗПЯ, оперованих без залишково пухлини або із мінімальною залишковою пухлиною. Проте, враховуючи токсичний профіль такого введення, необхідний ретельний підбір пацієнтів для е/а введення, виключаючи хворих після розширених операцій з наявністю мікротравм або резекції кишки, а також з вираженим злукотворним процесом і з симптомами роздратованого кишечника.

Новими перспективними напрямками для е/а хіміотерапії у хворих на ЗПЯ є консолідуєча терапія, е/а терапія при позитивних знахідках під час операції second look, е/а хіміотерапія з гіпертермією, е/а імунотерапія і радіоімунотерапія з моноклональними антитілами. Для е/а терапії застосовують нові препарати (інтерлейкін-6, інтерлейкін-12, Advexin, FLT3-ліганд, Ontak, tgDDC-E1, EDGEN 001), результати лікування якими продовжують вивчатись [19].

Таким чином, завдяки появі нових препаратів, зокрема з таргетним механізмом дії, і нових способів введення цитостатиків в організм хворих, перспективи лікування хворих на ЗПЯ можуть поліпшитись, для чого необхідні рандомізовані когортні дослідження з оцінкою результатів такого лікування. Можна сподіватись, що нові методи лікування хворих дозволять збільшити виживаність хворих на занедбані ЗПЯ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Andreopoulou. E. et al. Phase I/ pharmacology study of intraperitoneal (IP) 3-5 day topotecan alone and with cisplatin on day 1. – ASCO 2005, abst. 5045.
2. Chinet-Cnorrot P. et al. Association of pegylated liposomal doxorubicin and Ifosfamide in early recurrent ovarian cancer patients. – ASCO 2005, abst. 2005.
3. Deborah K., Armstrong M.D. et al. Intraperitoneal Cisplatin and Paclitaxel in ovarian cancer // N. Engl. J. Med. – 2006.
4. Garcia A.A. et al. Interim report of a phase 2 clinical trial of bevacizumab and low dose metronomic oral cyclophosphamide in recurrent ovarian carcinoma. – ASCO, 2005, abst. 5000.
5. Gordon M.S. et al. Clinical activity of Pertuzumab in advanced, refractory or recurrent ovarian cancer. – ASCO 2005, abst. 5051.
6. Herzog T. et al. Phase study of Paclitaxel / Carboplatin for 1st line induction and maintenance therapy of stage III/IV ovarian carcinoma. – ASCO 2005, abst. 5012.
7. Kaye B.S. et al. What are the clinical trial priorities of the future? // Eur. J. Cancer. – 2003. – Vol. 1, № 6. – P. 147-154.
8. Ledermann J.A. Randomised trial of Paclitaxel in combination with platinum chemotherapy v.s. platinum-based chemotherapy in the treatment of relapsed ovarian cancer (ICON 4/OVAR2.2) On behalf of ICON and AGO Collaborators, 2003.
9. McMeekin D.S. et al. Final results of a phase II study of weekly trabectedin in second/ third line ovarian cancer. – ASCO 2005, abst. 5011.
10. Pfisterer B., Hensley M., Arranz J. et al. – ASCO 2005, abst. 5007, 5016, 5139.
11. Salzberg M., Thurlimann B. Current Concepts of Treatment strategies in Advanced or Recurrent Ovarian Cancer // Oncology. – 2005. – Vol. 68. – P. 293-298.
12. Schilder R.J. Novel Therapies: Update on Biologic Targeted Strategies for Ovarian Cancer. – ASCO 2005.
13. Stanley B., Koye H.D. Chemotherapy for Ovarian Cancer Future Potential for New and Existing Drugs. – ASCO 2005. – P. 411-415.
14. Thigpen J.T. Current Controversies in ovarian cancer: Maintenance Chemotherapy as standard care // Oncology. – 2005. – Vol. 68. – P. 293-298.
15. Tremblay A. et al. Canada Efficacy of third-Line chemotherapy for recurrent ovarian carcinoma/ – ASCO 2005, abst. 5136.
16. Vergote I. Controversies in surgery in ovarian cancer – what is its real role? // European Journal of Cancer. – 2003. – Vol. 1, № 6. – P. 115-125.
17. Vergote I.B. Neoadjuvant chemotherapy in Advanced Ovarian cancer. ASCO. Education book 2004. – P. 285-290.
18. Vermorken J.B. Intraperitoneal Chemotherapy in Advanced Ovarian cancer: At last recognition. – Educational lectures 17th ICACT, 2006.
19. Viens P., Petit T. et al. A phase II study of Paclitaxel and Oxaliplatin combination in platinum-sensitive recurrent advanced ovarian cancer patients // Ann. Oncol. 2006. – Vol. 17, № 3. – P. 429-436.
20. Блюменберг А.Г. Диссеминированные формы рака яичников (лечение и факторы прогноза): Дис. ...д-ра мед. наук.– М., 2002.
21. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. – СПб.: Фолиант, 2002. – 540 с.
22. Гарин А.М., Горбунова В.А., Бычков М.И. и др. / Под ред. Н.И. Переводчиковой. Химиотерапия опухолевых заболеваний. – 2000.
23. Жордания К.И. Совр. онкол. – 2000. – 2 (2). – С. 51-52.
24. Новикова Е.Г., Корнеева И.А. Неoadьювантная химиотерапия в лечении распространенного рака яичников //Материалы VII Российской онкологической конференции. – М. – 2003.
25. Урманчеева А.Ф. Современная химиотерапия рака яичников. Практич. онкол. – №3(4). – 2002.