



ГУ РОНЦ
им. Н.Н. Блохина
РАМН

Доксорубицин: вклад в современную противоопухолевую терапию

К.м.н. М.Е. АБРАМОВ, А.Ю. МАЩЕЛУЕВА, Е.И. ЧИЧИКОВ

За последние 30 лет было создано более 2000 различных препаратов, обладающих противоопухолевым действием.

Клинические исследования многих из этих препаратов проводятся непрерывно, но доксорубицин, разработанный более 40 лет назад, до сих пор остается наиболее широко применяемым препаратом из всех антрациклинов и одним из наиболее часто используемых цитостатиков.

Доксорубицин впервые выделен из гриба *Streptomyces peucetius* в ходе исследований, проведенных компанией *Farmitalia Research Laboratories* в начале 1960-х гг. В 1974 г. доксорубицин был зарегистрирован для клинического применения в США [1, 2]. Впоследствии были предприняты неоднократные попытки модификации препарата, однако производные доксорубицина уступали ему по степени противоопухолевой активности.

Доксорубицин представляет собой антрациклиновый антибиотик I класса, он одинаково подавляет синтез ДНК и РНК. Наиболее чувствительны к препарату клетки, находящиеся в S-фазе клеточного цикла. Существуют два основных механизма действия препарата, которые вызывают гибель опухолевой клетки.

1. Интеркаляция. Доксорубицин встраивается между двумя соседними нуклеотидами, при этом образуется прочное взаимодействие между ДНК и антрациклиновым кольцом, благодаря чему нарушается синтез ДНК и транскрипция.

2. Ингибирование фермента. Доксорубицин связывает и ингибирует топоизомеразу II – один из ключевых ферментов синтеза ДНК.

Кроме того, в результате метаболизма препарата вырабатываются свободные радикалы кислорода, повреждающие ДНК и нарушающие синтез последней [1, 2].

Абсорбция препарата высокая, распределение происходит равномерно. Доксорубицин не преодолевает гематоэнцефалический барьер. Связь с белками плазмы составляет 74–76%.

Доксорубицин метаболизируется в гепатоцитах с образованием активного метаболита доксорубицинола. Ферментативное восстановление доксорубицина под действием внутриклеточных оксидаз, редуктаз и дегидрогеназ приводит к образованию свободных радикалов, что обуславливает кардиотоксичность препарата. После внутривенного введения вещество быстро исчезает из сыворотки крови, концентрируясь в печени, почках, миокарде, селезенке, легких. Период полувыведения (T_{1/2}) для доксорубици-

на и доксорубицинола составляет 20–48 часов. Выведение: 40% препарата выводится в неизменном виде с желчью в течение 5 дней, 5–12% (в том числе с метаболитами) – с мочой в течение 5 дней.

Доксорубицин (в том числе Доксорубицин-Эбеве) – одно из наиболее часто применяемых противоопухолевых средств. Препарат обладает активностью как в отношении солидных эпителиальных и неэпителиальных опухолей, так и в отношении некоторых миелопролиферативных заболеваний.

Показаниями к применению Доксорубицина-Эбеве являются практически все злокачественные новообразования: рак молочной железы, рак легкого, мезотелиома, рак пищевода, рак желудка, гепатоцеллюлярный рак, рак поджелудочной железы, инсулинома, карциноид, рак головы и шеи, рак щитовидной железы, злокачественная тимомы, рак яичников, герминогенные опухоли яичка, трофобластические опухоли, рак предстательной железы, рак мочевого пузыря, рак эндометрия, рак шейки матки, саркома матки, саркома Юинга, рабдомиосаркома, нейробластома, опухоль Вильмса, остеогенная саркома, саркома мягких тканей, саркома Капоши [1, 2]. В научной литературе первые сообщения о доксорубицине появились еще в 1972 г., когда начались активные клинические исследования препарата в терапии злокачественных опухолей. Одним из первых было проведено исследование эффективности доксорубицина



в монотерапии метастатического рака молочной железы. Объективный ответ на лечение доксорубицином сравнивался с результатами, достигнутыми при использовании цитостатиков, являвшихся в те годы стандартом лечения рака молочной железы, – циклофосфамида, метотрексата, 5-фторурацила. Объективный ответ в группе пациентов, получавших доксорубицин, составил 36% (44 из 121); при применении циклофосфамида, метотрексата, 5-фторурацила – 34, 33, 26% соответственно. Кроме того, сравнение проводилось с группой, в которой применялись комбинации стандартных цитостатиков. Эффективность доксорубицина в монотерапии оказалась аналогичной различным комбинациям цитостатиков [4].

Тогда же было проведено исследование по сравнению эффективности доксорубицина в монотерапии и пятикомпонентной «схемы Купера» (циклофосфамид, метотрексат, 5-фторурацил, винкристин, преднизолон), применявшейся в прерывистом и непрерывных режимах для лечения метастатического рака молочной железы. Было установлено, что эффективность доксорубицина составила 55%, по сравнению с 59% при использовании прерывистого варианта «схемы Купера» и 65% при назначении непрерывного варианта. Таким образом, терапевтический потенциал доксорубицина оказался аналогичным пятикомпонентному режиму, при этом последний характеризуется значительной токсичностью [4].

Высокая противоопухолевая активность нового препарата побудила исследователей к разработке и изучению комбинаций препаратов, основой которых являлся доксорубицин.

В рандомизированном исследовании II фазы E2104 больные раком молочной железы были разделены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия бевацизумаба в составе схемы лечения, причем базовым являлся следующий режим: доксорубицин 60 мг/м² + циклофосфан 600 мг/м² каждые 14 дней в течение 4 циклов с последующей терапией таксанами. Несомненно, ведущей целью данного исследо-

вания было определение эффективности и токсичности бевацизумаба, тем не менее актуальность доксорубицина в лечении рака молочной железы осталась неоспоримой [19].

Клинические исследования доксорубицина активно проводились и при других опухолевых заболеваниях. Одним из первых опубликованных оригинальных исследований было крупное исследование II фазы, в рамках которого проводилась химиотерапия солидных и несолитных опухолей двумя дозами препарата – 60 и 75 мг/м². Выяснилось, что наибольшую активность в лечении солидных опухолей доксорубицин проявлял при саркомах [3]. При саркоме Юинга активность доксорубицина составила 48% (11/29); чуть меньшая активность наблюдалась в лечении остеогенных сарком – 35% (11/35); при лечении мягкотканых сарком объективный ответ составил 30–36% [5]. Сочетание химиотерапии с хирургическим лечением и лучевой терапией дало наиболее эффективный результат – высокую медиану времени до прогрессирования опухоли (47 месяцев; при минимальной 16 месяцев и максимальной 82 месяца) [5, 6].

Чуть позже доксорубицин впервые был исследован в лечении рака легкого. Препарат использовался в монотерапии, а объективный ответ, полученный при анализе данных, сравнивался с результатами применения наиболее распространенных на тот момент препаратов, используемых для лечения рака легкого, – ломустина, циклофосфамида, метотрексата, гексаметилмеламина, мехлоретамина. Частота объективного ответа при применении этих препаратов в монотерапии составила 27, 23, 25, 20, 36% соответственно. Частота объективного ответа в группе пациентов (n = 226), получавших доксорубицин, составила 26%, что сравнимо с результатом, полученным в других группах [7].

В нескольких последующих клинических исследованиях описана активность доксорубицина в комбинации с другими препаратами (этопозид, винкристин, циклофосфамид, цисплатин) в отношении

диссеминированного мелкоклеточного и немелкоклеточного рака легкого. Все комбинации препаратов на основе доксорубицина продемонстрировали большую частоту объективного ответа и некоторое увеличение времени до прогрессирования опухоли по сравнению с монотерапией доксорубицином [8, 9].

В нескольких клинических исследованиях продемонстрирована эффективность доксорубицина в терапии диффузной мезотелиомы плевры. Частота объективного эффекта составила 15%. Применение доксорубицина в комбинации с другими препаратами позволило увеличить выживаемость пациентов по сравнению со стандартной химиолучевой терапией [10, 11].

В комбинации с этопозидом и цисплатином доксорубицин применялся в химиотерапии диссеминированного и местнораспространенного рака желудка. В исследовании по изучению эффективности предоперационной химиотерапии при местнораспространенном и нерезектабельном раке желудка проводилось лечение в режиме доксорубицин + этопозид + цисплатин. Частота объективного эффекта составила 70% (23/33), а частота полной регрессии – 21% (7/33). 19 пациентам, у которых наблюдался объективный эффект, было выполнено хирургическое лечение. Медиана выживаемости составила 18 месяцев, а в группе пациентов с полной регрессией опухоли, подтвержденной морфологически, медиана выживаемости составила 24 месяца [12].

Многоцентровое исследование II фазы показало также высокую эффективность комбинации доксорубицин + этопозид + цисплатин у больных с метастатическим раком желудка. Объективный эффект составил 64%, частота полной регрессии – 21%. Медиана выживаемости для всех пациентов составила 9 месяцев. В группе пациентов, достигших полной регрессии, выживаемость увеличилась до 17 месяцев, а среди больных с полной морфологической регрессией медиана выживаемости составила 23 месяца [13].

Онкология

Активность доксорубицина в отношении опухолей женской репродуктивной системы была продемонстрирована в исследовании эффективности препарата в комбинации с цисплатином и циклофосфаном в лечении рака яичников по сравнению с комбинацией без доксорубицина. В исследовании III фазы участвовали 125 пациентов, которым до этого было проведено хирургическое лечение. В группе пациентов, получавших доксорубицин в составе комбинации, отмечалось значительное увеличение частоты объективного эффекта – 56,2% (40,6% полной регрессии) по сравнению с 46% в группе пациентов, получавших цисплатин и циклофосфамид, а также небольшое увеличение общей выживаемости [14].

J.E. Ang и соавт. опубликовали данные исследования доксорубицина в химиотерапии опухолей женской репродуктивной системы, в котором пациентки с распространенным или рецидивирующим раком эндометрия и карциносаркомой получали так называемую дублитную схему: четыре цикла карбоплатин (AUC-5) и доксорубицин (50 мг/м^2) + четыре цикла карбоплатин (AUC-5) и паклитаксел (175 мг/м^2) с 21-дневными интервалами. Были получены высокие результаты лечения: объективный ответ был зарегистрирован у 82,1 и 66,7% больных раком эндометрия и карциносаркомой соответственно. При среднем сроке наблюдения 21 месяц медиана времени до прогрессирования составила 15,3 и 12,0 месяцев для больных раком эндометрия и карциносаркомой соответственно. При этом было показано, что данный режим не сопровождался усилением токсичности и удовлетворительно переносился пациентами [18].

Доксорубицин обладает активностью и при гормонорефрактерном раке предстательной железы. В исследовании было включено 25 пациентов, которым еженедельно вводился доксорубицин в дозе 20 мг/м^2 . Наблюдаемый объективный эффект составил 84% [15].

Эффективность доксорубицина, как и других противоопухолевых

агентов, одной из первых была исследована в лечении метастатического рака мочевого пузыря. Объективный эффект на лечение доксорубицином составил 33% (15/52). Аналогичной доказанной эффективностью на тот момент обладал лишь 5-фторурацил (объективный ответ 35%) [16].

Помимо системного применения доксорубицина в лечении рака мочевого пузыря возможно также внутривезикулярное введение препарата в режиме адьювантной терапии. В качестве химиотерапевтического агента при лечении рака эндометрия доксорубицин был исследован в комбинации с цисплатином (1991). Данный подход продемонстрировал наибольший объективный эффект [17].

К списку нозологий, для лечения которых применяется доксорубицин, необходимо добавить саркому Капоши. Результаты исследований эффективности препарата при лечении этого заболевания были впервые опубликованы в 1984 г.

В терапии гемобластозов применение препарата показано при остром лимфобластном лейкозе, остром миелобластном лейкозе, хроническом лимфолейкозе, болезни Ходжкина и неходжкинских лимфомах, множественной миеломе.

Стоит отметить, что относительно небольшая стоимость доксорубицина в сравнении с другими препаратами позволяет широко применять его в современной онкологической практике. Так, по данным литературного анализа Н.А. Azim и соавт., при лечении больных неходжкинскими лимфомами добавление ритуксимаба к стандартной химиотерапии в режиме циклофосфамид + винорельбин + адриамицин + преднизолон улучшало результаты терапии, однако по экономическим соображениям применение ритуксимаба было не всегда возможным. В таких случаях, согласно данным исследований 1990-х гг., именно интенсивность дозы доксорубицина в составе различных схем лечения является ключевым фактором увеличения выживаемости пациентов, подчеркивается в обзоре [20].

Таким образом, исследования доксорубицина сыграли огромную

роль в разработке различных режимов химиотерапии солидных опухолей, при этом препарат по-прежнему не теряет своей актуальности в лечении многих нозологий. Доксорубицин-Эбеве обладает умеренной токсичностью, которая эффективно контролируется.

Из основных побочных эффектов препарата следует отметить следующие.

Со стороны органов кроветворения возможна лейкопения и нейтропения (пик нейтропении приходится на 10–14-е сутки цикла); реже возникает тромбоцитопения и анемия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы в качестве ранней кардиотоксичности возможна синусовая тахикардия, неспецифические изменения волн ST-T; также возможна тахикардия, желудочковая тахикардия, желудочковая экстрасистолия, атриовентрикулярная блокада, блокада ножек пучка Гиса. Поздними проявлениями токсического поражения миокарда может быть снижение фракции выброса левого желудочка с проявлениями застойной сердечной недостаточности или без них. Образующиеся вследствие метаболизма доксорубицина свободные радикалы вызывают повреждение актино-миозинового комплекса мышечных волокон с последующим развитием дилатационной кардиомиопатии.

Со стороны пищеварительной системы токсичность препарата может проявляться анорексией, тошнотой, рвотой, стоматитом, эзофагитом, диареей, колитом. Возможно также повышение уровня общего билирубина и печеночных ферментов.

Со стороны кожи и кожных придатков основным побочным эффектом является полная обратимая алопеция.

В заключение необходимо отметить, что на сегодняшний день доксорубицин остается одним из приоритетных препаратов в лечении многих опухолевых заболеваний. Доксорубицин стал основой для различных комбинаций противоопухолевых лекарств, многие из которых являются стандартами терапии солидных опухолей. ☺



Литература

10. Барях Е.А., Валиев Т.Т., Звонков Е.Е. и др. Интенсивная терапия лимфомы Беркитта: описание двух клинических случаев // Гематол. и трансфузиол. Т. 52. 2007. № 1. С. 41–43.
11. Самоцатова Е.В., Шелихова Л.Н., Мякова Н.В. и др. Ритуксимаб (Мабтера) в лечении диффузных В-крупноклеточных лимфом у детей и подростков // Детская онкология. 2007. № 3–4. С. 52–60.
12. Meinhardt A., Burkhardt B., Zimmermann M. et al. Phase II window study on rituximab in newly diagnosed pediatric mature B-cell non-Hodgkin's lymphoma and Burkitt leukemia // J. Clin. Oncol. Vol. 28. 2010. № 19. P. 3115–3121.
13. Bilić E., Femenić R., Konja J. et al. CD20 positive childhood B-non Hodgkin lymphoma (B-NHL): morphology, immunophenotype and a novel treatment approach: a single center experience // Coll. Antropol. Vol. 34. 2010. № 1. P. 171–175.
14. Murphy S.B. Classification, staging and end results of treatment of childhood non-Hodgkin's lymphomas: dissimilarities from lymphomas in adults // Semin. Oncol. Vol. 7. 1980. № 3. P. 332–339.
15. Shukla N.N., Trippett T.M. Non-Hodgkin's lymphoma in children and adolescents // Curr. Oncol. Rep. Vol. 8. 2006. № 5. P. 387–394.
16. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues / Ed. by S.H. Swerdlow, E. Campo, N.L. Harris, E.S. Jaffe et al. 2008. IARC Press. 439 p.

М.Е. АБРАМОВ, А.Ю. МАЩЕЛУЕВА, Е.И. ЧИЧИКОВ

Доксорубин: вклад в современную противоопухолевую терапию

1. Carter S.K., Blum R.H. New chemotherapeutic agents: bleomycin and adriamycin // CA Cancer J. Clin. 1974. № 24. P. 322–331.
2. Blum R.H., Carter S.K. Adriamycin: A new anticancer drug with significant clinical activity // J. Clin. Oncol. 1973. № 5. P. 840–850.
3. Bonadonna G., Monfardini S., De Lena M., Fossati-Bellani F., Beretta G. Clinical trials with adriamycin. Results of three-years study / Ed. by S.K. Carter et al. International Symposium on Adriamycin. New York: Springer-Verlag, 1972. P. 139–152.
4. Brambilla C., De Lena M., Rossi A., Valagussa P., Bonadonna G. Response and survival in advanced breast cancer after two noncross-resistant combinations // Br. Med. J. 1976. № 1. P. 801–804.
5. Borden E.C., Amato D.A., Rosenbaum C., Enterline H.T., Shiraki M.J., Creech R.H., Lerner H.J. and Carbone P.P. Randomized comparison of three adriamycin regimens for metastatic soft tissue sarcomas // J. Clin. Oncol. 1987. № 5. P. 840–850.
6. Cones E.P., Holland J.J., Wang J.J., Sinks L.F. Doxorubicin in disseminated osteosarcoma // JAMA. 1972. Vol. 221. P. 1132–1138.
7. Selawry O.S. Monochemotherapy of bronchogenic carcinoma with special reference to cell type // Cancer Chemother. Report. Vol. 4. 1973. № 3. P. 177–188.
8. Goodman G.E., Miller T.P., Manning M.M., Davis S.L., McMahon L.J. Treatment of small cell lung cancer with VP-16, vincristine, doxorubicin (Adriamycin), cyclophosphamide (EVAC), and high-dose chest radiotherapy // J. Clin. Oncol. 1983. № 1. P. 483–488.
9. Fuks J.Z., Aisner J., Van Echo D.A., Schipper H., Levitt M., Ostrow S., Wiernik P.H. Randomized study of cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide (VP16-213) with or without cisplatin in non-small cell lung cancer // J. Clin. Oncol. 1983. № 1. P. 295–301.
10. Chahinian A.P., Pajak T.F., Holland J.F., Norton L., Ambinder R.M., Mandel E.M. Diffuse malignant mesothelioma: prospective evaluation of 69 patients // Ann. Intern. Med. 1982. № 96. P. 746–755.
11. Antman K.H., Corson J.M., Li F.P., Greenberger J., Sytkowski A., Henson D.E., Weinstein L. Malignant mesothelioma following radiation exposure // J. Clin. Oncol. 1983. № 1. P. 695–700.
12. Preusser P., Wilke H., Achterath W., Fink U., Lenaz L., Heinicke A., Meyer J., Meyer H.J., Buente H. Phase II study with the combination etoposide, doxorubicin, and cisplatin in advanced measurable gastric cancer // J. Clin. Oncol. 1989. № 7. P. 1310–1317.
13. Wilke H., Preusser P., Fink U., Gunzer U., Meyer H.J., Meyer J., Siewert J.R., Achterath W., Lenaz L., Knipp H. Preoperative chemotherapy in locally advanced and nonresectable gastric cancer: a phase II study with etoposide, doxorubicin, and cisplatin // J. Clin. Oncol. 1989. № 7. P. 1318–1326.
14. Conte P.F., Bruzzone M., Chiara S., Sertoli M.R., Daga M.G., Rubagotti A., Conio A., Ruvolo M., Rosso R., Santi L. A randomized trial comparing cisplatin plus cyclophosphamide versus cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide in advanced ovarian cancer // J. Clin. Oncol. 1986. № 4. P. 965–971.
15. Logothetis C.J., Samuels M.L., von Eschenbach A.C., Trindade A., Ogden S., Grant C., Johnson D.E. Doxorubicin, mitomycin-C, and 5-fluorouracil (DMF) in the treatment of metastatic hormonal refractory adenocarcinoma of the prostate, with a note on the staging of metastatic prostate cancer // J. Clin. Oncol. 1983. № 1. P. 368–379.
16. Sternberg C.N. The treatment of advanced bladder cancer // Ann. Onc. 1995. № 6. P. 113–126.
17. Moore T.D., Phillips P.H., Nerenstone S.R., Cheson B.D. Systemic treatment of advanced and recurrent endometrial carcinoma: current status and future directions // J. Clin. Oncol. 1991. № 9. P. 1071–1088.
18. Ang J.E., Shah R.N., Everard M., Keyzor C., Coombes I., Jenkins A., Thomas K., A'Hern R., Jones R.L., Blake P., Gabra H., Hall G., Gore M.E., Kaye S.B. A feasibility study of sequential doublet chemotherapy comprising carboplatin-doxorubicin and carboplatin-paclitaxel for advanced endometrial adenocarcinoma and carcinosarcoma // Ann. Onc. 2009. № 20. P. 1787–1793.
19. Von Minckwitz G., Eidtmann H., Loibl S., Blohmer J.U. et al. Integrating bevacizumab, everolimus, and lapatinib into current neoadjuvant chemotherapy regimen for primary breast cancer. Safety results of the GeparQuinto trial // Ann. Oncol. 2010. № 21. P. 1093/annonc/1093350.
20. Azim H.A., Santoro L., Bociek R.G., Gandini S., Malek R.A., Azim H.A. Jr. High dose intensity doxorubicin in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a literature-based meta-analysis // Ann. Onc. 2010. № 21. P. 1064–1071.