

А.Г. КЕДРОВА

Д.М.Н.
РОНЦ им. Н.Н. Блохина
РАМН

Возможности консолидирующей терапии в лечении распространенного рака яичников

Рак яичников (РЯ) продолжает оставаться одной из ведущих причин онкологической смертности среди женщин и по-прежнему является наиболее фатальной патологией из всех гинекологических опухолей. В последние годы значительное улучшение результатов лечения было достигнуто путем применения более агрессивной хирургической тактики, в том числе и улучшения анестезиологического пособия, а также за счет введения в лечебные схемы нового «золотого стандарта» химиотерапии: паклитаксел + карбоплатин. Все шире используются возможности химиотерапии с активным хирургическим подходом на втором этапе лечения РЯ, что в итоге приводит к увеличению общей 5-летней выживаемости до 35%.

Возможность применения разнообразных методов лечения, довольно высокая чувствительность большинства эпителиальных опухолей яичников к широкому спектру противоопухолевых лекарств создают предпосылки для длительного лечения больных раком яичников.

И хотя нет глобальных перемен в возможности излечения при наличии распространенной болезни, появление новых методик и лекарственных средств постепенно улучшают результаты лечения распространенного рака яичников.

У большинства больных наблюдаются важные в клиническом плане, объективные и субъективные результаты, различной степени выраженности на проводимую первичную комбинированную терапию, которая в настоящее время считается стандартной схемой лечения. К сожалению, получаемые ремиссии обычно имеют весьма ограниченную продолжительность, и лишь у немногих больных отмечается длительный безрецидивный период. Даже у больных с полной морфологической ремиссией опухоли при отсутствии гистологических признаков заболевания при повторной хирургической операции или лапароскопии, при нормальных значениях СА125 и отсутствии клинических проявлений заболевания, по данным обследо-

вания, медиана безрецидивного периода не превышает 14-18 месяцев (1, 53). В связи с вышеизложенным, важной задачей в настоящее время является определение новой терапевтической стратегии в лечении распространенных эпителиальных форм злокачественных опухолей яичников. Это особенно важно для группы больных с хорошим ответом после проведения первой линии терапии, по завершении шести курсов химиотерапии на основе комбинации препаратов платины и паклитаксела, платины и циклофосфана.

Производные платины (цисплатин, карбоплатин) в 70-е годы продвинули развитие химиотерапии рака яичников, таксаны (паклитаксел, доцетаксел) закрепили позитивный эффект, это позволяет достигать эффективности лечения выше 75% (полные регрессии – 46-52%) (2, 52). Несмотря на такие показатели, только у 1/3 больных с клинической ремиссией удается подтвердить ее морфологически. При этом у половины больных

Таблица 1. Рандомизированные исследования по изучению роли консолидирующего лечения больных РЯ

Авторы	Число больных	Дизайн исследования	Медиана выживаемости
Haker 1992	78	САР* 5к. против САР 10 курсов	24 месяца и 40 месяцев
Bertelson 1993	202	САР 6к. против 12 курсов	23 и 27 месяцев
Lambert 1997	233	5 курсов СР** против 8 карбоплатин	24 месяца и 24 месяца
Pujade-Lauraine 2005	1308	6 курсов паклитаксел + карбоплатин, при достижении ПКР (69% больных) продолжено 4 курса топотекана 1.25 мг/м ² 1-5 дни	43,1 месяца против 44,5 месяцев
Micha J.P. 2005	26	13 больных паклитаксел+ карбоплатин+ гемцитабин + консолидирующая терапия паклитаксел 175 мг/м ² -3 курса против 13 больных после такой же первой линии + паклитаксел 135 мг/м ² 12 курсов	Медиана безрецидивного периода 47 недель против 76 недель очень высокая миелотоксичность!!!
De Placido 2004	273	137 больных получали топотекан 1.5 мг/м ² 1-5 дни после СР против 136 больных – контроль	Медиана безрецидивного периода 18,2 месяца с топотеканом и 28,4 месяца в контроле
Berek J.S. 2004	145	ПКР после СР: 73 больных получали ореговомаб, 72 больных – плацебо	Медиана безрецидивного периода 13,3 месяца для ореговомаба и 10,3 месяца для плацебо

*САР - цисплатин 60 мг/м² + циклофосфан - 400мг/м² + адриамидин 50мг/м²

**СР - циклофосфан 600 мг/м² + цисплатин 100мг/м²

из этой группы возникают рецидивы заболевания в первые 2 года после лечения (11, 18, 53). Этот результат получен многими исследователями, в частности С. Рубин с соавторами показали, что в стандартной группе из 100 больных РЯ III-IV стадии полная клиническая ремиссия (ПКР) наблюдалась у 67 больных, из них морфологически подтвержденной считалась лишь у 22 (25, 38).

Учитывая, что проведение 2-ой линии химиотерапии считается менее эффективным, перед клиницистами встал вопрос об изучении роли консолидирующей терапии у больных РЯ с целью увеличения безрецидивного периода, т. е. необходимости предпринять усилия в сохранении положительного ответа на лечение. До настоящего времени не проводилось рандомизированных исследований, которые бы продемонстрировали ценность какого-либо рода стратегии консолидации. Главным образом, это обусловлено низкой статистической разрешающей способностью исследований. Однако недавно полученные данные позволили обратить внимание на ценность применения паклитаксела в аспекте консолидации достигнутых результатов лечения. В таблицах 1 и 2 приведены данные исследований по изучению роли консолидирующей химиотерапии.

Поддерживающая терапия паклитакселом продемонстрировала минимальную токсичность в MSKCC исследовании у 100 больных РЯ. Около 16% больных прожили более 24 месяцев и 11% – более 36 месяцев. Главной токсичностью паклитаксела, примененного с консолидирующей це-

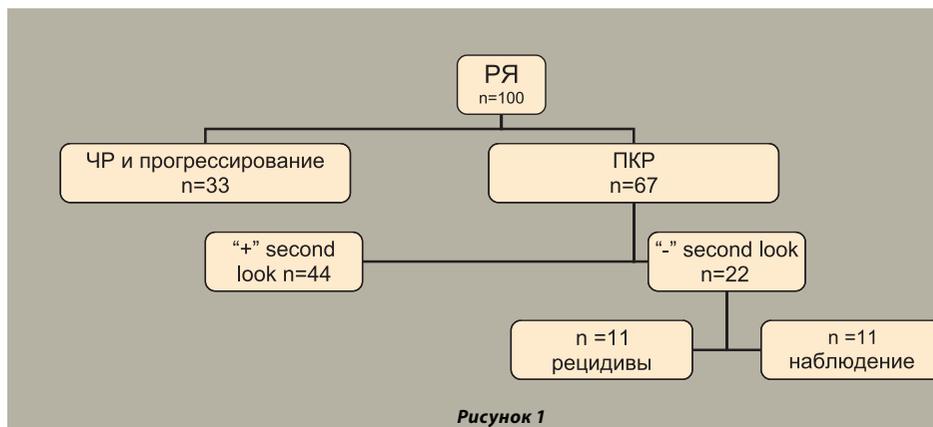


Рисунок 1

лю, была нейтропения и периферическая нейропатия. III фаза рандомизированного исследования (GOG 178/SWOG 9701) показала преимущество 12 курсов консолидирующей терапии паклитакселом 175 мг/м² перед 3 курсами. В группах оценивалась безрецидивная выживаемость (рисунок 2)

SWOG 9701/GOG178

ПКР рандомизация паклитаксел 3 курса VS паклитаксел 12 курсов.

По предварительным результатам 12 курсов консолидирующей терапии паклитакселом повышает безрецидивную выживаемость, но проявляет выраженную токсичность, в основном это периферическая нейротоксичность.

Паклитаксел представляет собой агент, специфический в отношении клеточного цикла, и может оказывать, что цитотоксический потенциал данного препарата при продолжении лечения в течение нескольких дополнительных курсов сможет воздействовать на медленно делящиеся опу-

холевые клетки яичников. Покоящиеся опухолевые клетки, не обнаруживаемые в брюшной полости в период завершения первичной химиотерапии, могут оставаться чувствительными к паклитакселу, если после циторедукции, достигнутой за счет хирургии и химиотерапии, будет обеспечен достаточный кровоток к конкретным опухолевым участкам. Эти участки, у которых ранее перфузия была недостаточной, могут содержать клоны клеток, обладающих чувствительностью к химиотерапии, и уничтожение их окажется важным шагом для достижения более длительного срока выживания без признаков заболевания. Кроме того, в некоторых фармакологических исследованиях было доказано, что паклитаксел обладает свойством способствовать апоптозу, а также антиангиогенным потенциалом (27, 28).

С другой стороны, необходимо отметить, что у больных в конце первичного курса химиотерапии отмечается определенная степень миелотоксичности

Таблица 2. Нерандомизированные исследования по изучению роли консолидирующего лечения у больных РЯ

Авторы	Число больных	Дизайн исследования	Медиана выживаемости или выживаемость
Gershencan 1992	116	CAР 6 курсов против CAР 12 курсов (исторический контроль)	15 месяцев и 30 месяцев
Menczer 1992	25	6 CP и дополнительно 3 курса внутривнутрибрюшинное введение цисплатина 100мг/м ²	42 месяца и 66 месяцев
Roders 1993, Varia M.A. 2003	86 202	Стандарт 6 курсов CP и внутривнутрибрюшинно радиоактивный фосфор	67% и 86% – 5-летняя выживаемость медиана выживаемости 63 месяца
Meden 1997	39	6 курсов CP и 3 курса тиосульфат	14 месяцев и 24 месяца
Rothenberg 2001	112	6 курсов CP и дополнительно 6 курсов гексален	65% и 75% 2-летняя выживаемость.
Topuz E. 2004	30	30 больных после «SL» операции, у которых доказана полная ремиссия получали внутривнутрибрюшинно цисплатин 100мг/м ² - 3 курса	Медиана безрецидивной выживаемости более 50 месяцев
Tournigand C. 2003	68 после «SL»	Внутрибрюшинно 3 консолидирующих курса: митаксантрон, цисплатин, эпопозид, только 13 больных завершили все 3 курса, миелотоксичность у 51% больных.	Медиана выживаемости 73 месяца, а 5-летняя выживаемость – 58%
Schilder R.J. 2003	9	Высокодозная терапия первой линии циклофосфан 3 г/м ² + паклитаксел 300мг/м ² с филгратимом 5 мкг/кг/день, затем мелфалан 140мг/м ² - 1-2 курса	Высокая миелотоксичность без улучшения результатов. Протокол закрыт
J. M. Straughn 2005	26	Келекс 40 мг/м ² - 4 курса после паклитаксел + карбоплатин	Безрецидивная выживаемость более 15 месяцев

Безрецидивная выживаемость для больных РРЯ после консолидирующей терапии (SWOG, Markman2003)

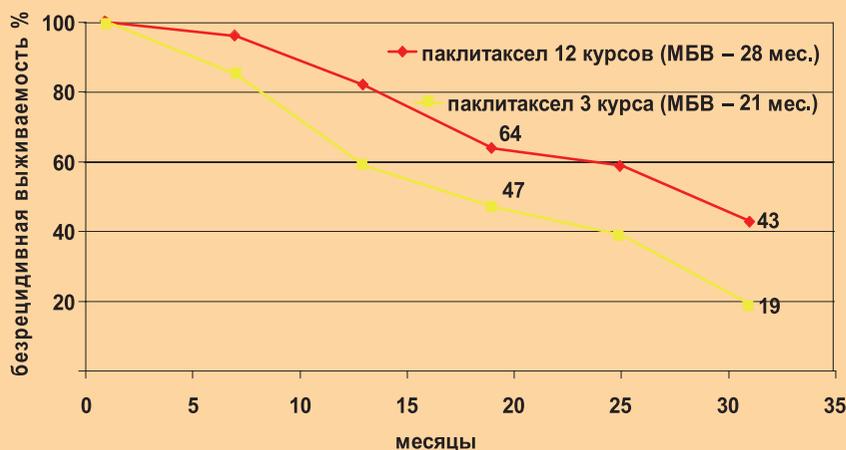


Рисунок 2

и особенно нейротоксичности, что может не позволить дальнейшего применения схем, обладающих высоким цитотоксическим эффектом. Поэтому вопрос относительно наиболее подходящего, возможного и безопасного режима для консолидирующего этапа лечения становится все более и более важным. В этом плане введение паклитаксела кажется особенно привлекательной возможностью, особенно после демонстрации того, что двенадцать курсов паклитаксела, проводившихся в режиме монотерапии (175 мг/м² на протяжении трех часов) по схеме один раз в месяц после получения клинически полной ремиссии на схеме платина-паклитаксел, обеспечивает более длительную выживаемость без признаков прогрессии заболевания по сравнению с рандомизированными результатами с применением трех курсов консолидирующей терапии с использованием той же самой схемы (27). Воздействие на общую выживаемость до сих пор остается неизвестным.

В Италии проводится многоцентровое проспективное испытание (After-6) для того, чтобы оценить эффективность паклитаксела, вводимого внутривенно раз в три недели на протяжении шести курсов (вливание в дозе 175 мг/м² на протяжении трех часов) у больных с полной ремиссией заболевания, или же по схеме: ежене-

дельно у больных с подтвержденным микроскопически остаточным заболеванием при повторной лапароскопии (при лапароскопической оценке больных с полной клинической ремиссией примерно у 50% обнаруживаются макроскопические или микроскопические признаки заболевания). Основная цель испытания заключается в определении эффективности консолидирующего лечения паклитакселом (рандомизированное сравнение с отсутствием дальнейшего лечения) у больных с полной ремиссией или у больных, завершивших первичное лечение комбинацией препарата платины с паклитакселом с последующей лапароскопической операцией, выявившей микроскопически частичную ремиссию (микро=ЧР), с еженедельно вводимым паклитакселом (50 мг/м² на протяжении 21 курса). В настоящее время показана возможность проведения таких исследований с точки зрения токсичности и соблюдения назначенной схемы (21, 43).

Применение же других препаратов с консолидирующей целью, таких как топотекан (10), келекс (46, 42), мелфалан (40), гексален (37), пока не дало определенных результатов, так как исследования не были статистически значимыми, или были не рандомизированными. Так например, 4 дополнительных курса топотекана 1,25мг/

м² в/в 1-5 дни после достижения полной клинической ремиссии (топотекан был продолжен у 69% пациенток из 1308 первичных больных РРЯ) привели к высокой миелотоксичности и не улучшили медиану безрецидивного периода (10). Применение высоких доз мелфалана сопровождалось выраженной гематотоксичностью и протокол был закрыт. Препарат гексален (алтретамин), синтезированный в 1957 году, предназначенный для приема внутрь, показал увеличение 2-летней выживаемости до 75% у 112 больных, 56% из них прожили 2 года без рецидивов и метастазов, при этом 2-летняя выживаемость без консолидирующей терапии, после схемы СР была менее 60%. В исследование были включены больные с III-IV стадиями рака яичников, при достижении полной клинической ремиссии, после стандартного лечения с производными платины. Гексален назначался в дозе по 260мг/м² /сутки за 4 приема с 1 по 14 дни, каждые 28 дней – 6 курсов. Исследование проведено северо-западной группой SWOS-9326. Накопленный опыт, почти исключительно зарубежный, так же позволяет заключить, что гексаметилмеламин также как и паклитаксел, расширяет возможности лекарственного лечения при первой линии терапии рака яичников и имеет аргументированное обоснование для его применения с консолидирующей целью для улучшения отдаленных результатов лечения.

В заключение следует отметить, что консолидирующее лечение при распространенном эпителиальном раке яичников по-прежнему остается значительной проблемой, которая должна решаться в многоцентровых проспективных рандомизированных клинических испытаниях. Адекватность такого подхода с точки зрения увеличения временного срока, свободного от признаков заболевания, и общей выживаемости, а также схемы консолидирующей терапии, ее продолжительность, применяемые препараты и оптимальный график введения по-прежнему являются предметом дальнейшего изучения и обсуждения. При этом обязательно уделять внимание больным РРЯ, находящимся в клинической ремиссии.

Список литературы находится в редакции.

Таксол®

Искусство в онкологии



Эффективность



Гибкость



Надёжность



Эффективность

в моно- и комбинированной химиотерапии



Гибкость

режимов дозирования



Надёжность,

доказанная многолетней практикой



Бристол-Майерс Сквибб

103001, Москва, Трёхпрудный переулок, 9, стр. 1Б.
Тел.: (95) 755-9267, факс: (95) 755-9262