

НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА ЛЕЧЕНИЕ РАКА ЯИЧНИКОВ

С.В. Хохлова

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

A NEW VIEW OF TREATMENT FOR OVARIAN CANCER

S.V. Khokhlova

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The basic investigations in the past year are dedicated to search for new markers for the screening and early diagnosis of ovarian cancer, to the definition of a role of retroperitoneal lymph dissection, the time of initiation of second-line treatment in the marker progression of this disease, to the development of different modified regimens in both first-line therapy and recurrent ovarian cancer.

Key words: ovarian cancer, markers, genetic characteristics

После впечатляющего прорыва в лечении рака яичников (РЯ) при появлении вначале препаратов платины, а затем таксанов существенных изменений не произошло. Клинические исследования последних лет идут по пути изучения модификаций уже известных схем, присоединения третьего компонента к уже известному режиму, анализа различных путей введения цитостатиков, активного использования хирургии на различных этапах лечения заболевания и индивидуального подбора лечения с учетом молекулярно-биологических и генетических характеристик опухоли.

Наиболее важными задачами онкогинекологов являются обнаружение факторов, снижающих риск развития заболевания, и совершенствование скрининговых программ с целью выявления РЯ на ранних стадиях.

Одним из крупных достижений 2009 г. стал опубликованный анализ 45 проведенных эпидемиологических исследований по применению пероральных контрацептивов с целью снижения риска развития РЯ. Результаты показали, что у женщин, применявших пероральные контрацептивы, риск развития РЯ снижался на 20% за каждые 5 лет приема препаратов. Риск остается пониженным на протяжении > 30 лет после прекращения приема пероральных контрацептивов, однако с течением времени степень его снижения ослабевает. В случае если препарат отменен менее чем 10 лет назад, снижение пропорционального риска на каждые 5 лет приема контрацептивов составляет 29%, при отмене 10–19 лет назад — 19%, 20–29 лет — 15%. Ранее уже было известно о роли пероральных контрацептивов в снижении риска развития РЯ за счет подавления овуляции, однако это исследование является крупномасштабным (проанализированы данные > 110 000 женщин) [1]. В последнее время увеличилось число работ по внедрению в практику нового

маркера HE4 в комбинации с СА-125 для скрининга и диагностики РЯ. При совместном использовании обоих маркеров у 129 из 566 исследованных женщин был выявлен РЯ и у 22 — пограничные опухоли. Повышение HE4 отмечалось в 80% наблюдений, а СА-125 — в 48% и увеличение хотя бы одного из маркеров — в 91% всех случаев РЯ [2].

Маркер СА-125 также присоединяется для мониторинга заболевания. Часто повышение маркера являлось сигналом для многих онкологов к немедленному началу лечения 2-й линии. В этом году опубликованы данные проспективного рандомизированного исследования (MRC OV05/EORTC 55955), в котором пациенток разделили на 2 рукава: в одном ($n=263$) при повышении маркера больных наблюдали и начинали лечение с появлением у них клинических признаков рецидива, а в другом ($n=264$) — при 2-кратном увеличении уровня СА-125 немедленно начинали химиотерапию (ХТ) 2-й линии [3]. В группе пациенток с немедленно начатым лечением в среднем ХТ проводили на 5 мес раньше, чем в группе с отложенным ее проведением. При наблюдении в течение 49 мес с момента рандомизации различий в медиане выживаемости в группах не отмечено (отношение рисков — ОР 1,01, 95% доверительный интервал — ДИ 0,82–1,25, $p=0,91$). Таким образом, при выборе начала ХТ 2-й линии сегодня следует полагаться на появление клинических признаков рецидива.

Также до сих пор был спорным вопрос об обязательном осуществлении забрюшинной лимфодиссекции при РЯ. В этом году опубликован анализ 11 известных исследований, проведенных в период с 1995 по 2008 г., о роли тотальной забрюшинной лимфаденэктомии (ЛАЭ), в которых участвовали 30 534 пациентки с эпителиальным РЯ [4]. Проводилось сравнение выживаемости пациенток, подвергшихся системной ЛАЭ, и без

нее. Продемонстрировано преимущество выполнения системной ЛАЭ (ОР 0,76, 95% ДИ 0,65—0,88) как в группе больных (3 исследования) с ранними стадиями РЯ — I—II по классификации FIGO (ОР 0,7, 95% ДИ 0,63—0,77), так и у пациенток (5 исследований) с распространенными стадиями заболевания — FIGO III—IV (ОР 0,91, 95% ДИ 0,85—0,96). Вопрос об увеличении объема оперативного вмешательства с обязательным включением системной ЛАЭ на сегодняшний день также определен.

В этом году много работ посвящено роли пегилированного липосомального доксорубина (ПЛД) в лечении РЯ, как в 1-й линии терапии, так и при рецидивах. В мультицентровом рандомизированном исследовании MITO-2 сравнивали комбинации карбоплатина с таксолом и карбоплатина с ПЛД у 820 пациенток с Ic—IV стадией распространенного РЯ в 1-й линии лечения. При сроке наблюдения 35 мес в марте 2009 г. умерли 269 больных. Общая эффективность лечения комбинацией таксола с карбоплатином составила 59%, ПЛД с карбоплатином — 57% ($p=0,7$). При оценке нетаргетных очагов полная ремиссия в группе пациенток, леченных таксолом и карбоплатином, наблюдалась в 33% случаев, а в группе с ПЛД и карбоплатином — в 29% ($p=0,64$). Эффективность комбинаций была одинаковой, различия имели место в токсическом профиле. В подгруппе пациенток, получавших ПЛД с карбоплатином, отмечено большее число случаев анемии — все стадии (68 и 59% соответственно), тромбоцитопении (48 и 19%) при значительно низком — алопеции (14 и 63%), нейротоксичности (15 и 47%), диареи (6 и 14%). Кожная токсичность и стоматит в группе с ПЛД встречались в 20% наблюдений по сравнению с 6 и 9% соответственно в группе с таксолом [5].

Стандартным подходом к лечению пациенток с платиночувствительным рецидивом РЯ является использование комбинированных режимов таксола с карбоплатином и гемзара с цисплатином. При детальном анализе этих исследований выявлено, что большая часть больных в 1-й линии лечения не получали таксанов.

В связи с этим в настоящее время проводится исследование по сравнению таксола с карбоплатином и келикса с карбоплатином у пациенток с платино-таксаночувствительным рецидивом РЯ (CALYPSO). В исследование включены 976 пациен-

ток с рецидивом заболевания, развившимся в течение > 6 мес с момента окончания платино- и таксаносодержащей ХТ 1-й линии. При сроке наблюдения 21 мес медиана времени до прогрессирования в группе пациенток с экспериментальным режимом лечения (карбоплатин + ПЛД) составила 11,3 мес, а в группе больных, получавших таксол с карбоплатином, — 9,4 мес (ОР 0,821, 95% ДИ 0,72—0,94, $p=0,005$). О результатах общей выживаемости (ОВ) говорить пока рано. На сегодняшний день умерли 308 женщин. Результаты лечения и данные о его токсичности представлены в таблице.

На данном этапе это единственное самое большое, хорошо спланированное исследование, проведенное в этой группе. Выявлено, что применение комбинации ПЛД с карбоплатином является предпочтительным у пациенток с платино- и таксаночувствительным рецидивом РЯ с достаточно низкой долей случаев тяжелой токсичности [6]. Появляется все большее число работ, посвященных исследованию уже известных модифицированных режимов введения цитостатиков. В 2008 г. были опубликованы 2 работы по изучению еженедельного уплотненного режима введения таксола и карбоплатина как в 1-й линии терапии (исследование NOVEL, где 2-летняя выживаемость больных при лечении таксолом в дозе 80 мг/м² в 1, 8 и 15-й дни и карбоплатином — АUC 6 в 1-й день составила 83,6% по сравнению с 77,7% в группе стандартного лечения, $p=0,049$) [7]), так и во 2-й линии лечения у пациенток с рецидивом РЯ (режим Leuven: карбоплатин — АUC 4 и таксол — 90 мг/м² в 1, 8 и 15-й дни; достигнута высокая эффективность как у больных с платинорезистентным рецидивом — 57%, так и у пациенток с частично плати-

Токсичность и результаты терапии (CALYPSO)

Признаки токсичности и эффективности	Режим лечения	
	карбоплатин + ПЛД (n=467)	карбоплатин + таксол (n=509)
Нейтропения III—IV степени	35	46
Тромбоцитопения III—IV степени	16	6
Негематологическая токсичность III—IV степени	28	37
Алопеция > II степени	7	84
Нейротоксичность > II степени	4	27
Гиперчувствительность > II степени	5	18
Ладонно-подошвенный синдром > II степени	13	2
Мукозиты > II степени	14	7
Раннее прекращение лечения из-за токсичности	7	15

Примечание. Представлено число больных в процентах.

ночувствительным — 79% и платиночувствительным — 79% рецидивами).

При сравнении 3-недельного режима введения таксола и карбоплатина и еженедельного режима в 1-й линии лечения РЯ в мультицентровом рандомизированном исследовании с участием 270 пациенток различий в выживаемости не отмечено (медиана выживаемости 3-недельного режима составила 44 мес по сравнению с 45 мес для еженедельного режима, $p=0,87$, при 5-летней выживаемости — 36 и 37% соответственно). Спектр токсичности был схожим. Однако обращает на себя внимание дизайн исследования. В группе 3-недельного введения на I этапе проводили 3 курса ХТ в стандартном режиме и далее еще 6 курсов 3-недельного введения, а в группе с еженедельным введением — сначала 6 еженедельных введений (таксол — 90 мг/м^2 с цисплатином — 70 мг/м^2 или карбоплатином — АУС 4) и далее также 6 курсов 3-недельного стандартного введения цитостатиков. Таким образом, проведение прямого сравнения режимов нецелесообразно [8].

У 165 пациенток с платино- и таксанорезистентным/рефрактерным рецидивом РЯ сравнивали еженедельные режимы: монотерапию таксолом ($80 \text{ мг/м}^2/\text{нед}$), комбинации таксола ($80 \text{ мг/м}^2/\text{нед}$) и топотекана ($3 \text{ мг/м}^2/\text{нед}$) и таксола ($80 \text{ мг/м}^2/\text{нед}$) с карбоплатином — АУС 5 каждые 4 нед. В отношении негематологической токсичности различий в подгруппах больных не зафиксировано. Нейтропения III–IV степени и все степени анемии чаще возникали в комбинированных режимах (48 и 24% соответственно), чем в группе с монотерапией таксолом (13 и 6%). Объективный эффект во всех группах был практически одинаковым и составил для больных, получавших монотерапию таксолом, 34%, комбинации таксола с топотеканом — 38% и таксола с карбоплатином — 39%. Медиана времени до прогрессирования также была схожей: в группе монотерапии таксолом она составила 149 дней, таксола и топотекана — 152 и в группе больных, получивших комбинированное лечение таксолом и карбоплатином, — 146 [9].

В исследовании TOWER сравнивали стандартный 5-дневный режим применения топотекана в дозе $1,25 \text{ мг/м}^2$, 21-дневный курс с еженедельным его введением в дозе 4 мг/м^2 в 1, 8 и 15-й дни 28-дневного курса у 194 больных с платинорезистентным рецидивом РЯ. Группы были сбалансированы по возрасту, распространенности заболевания и числу проведенных линий ХТ. Эффективность стандартного режима наблюдалась в 57% случаев, а еженедельного — в 47% (ОР 1,22, 95% ДИ 0,89–1,66). Медиана времени до прогрессирования и ОВ составили для стандарт-

ного режима 4,4 и 10,0 мес соответственно, а для еженедельного — 3,2 и 9,8 мес (ОР 1,3, 95% ДИ 0,96–1,77 — для времени до прогрессирования и ОР 1,08, 95% ДИ 0,77–1,52 для ОВ), т.е. разница в отдаленных результатах статистически не достоверна. Однако риск развития тяжелой гематологической токсичности был значительно ниже в группе с еженедельным введением препарата: анемия — ОР 0,35, $p=0,007$, нейтропения — ОР 0,38, $p=0,0001$, тромбоцитопения — ОР 0,23, $p=0,0004$ [10].

При еженедельном введении доцетаксела в дозе 36 мг/м^2 в течение 6 нед 8-недельного курса 25 пациенткам с платино- и таксанорезистентным рецидивом РЯ у 26% из них достигнут частичный эффект и у 16% — стабилизация заболевания. Гематологическая токсичность была средней тяжести [11].

Эра активного изучения таргетных препаратов не обошла и РЯ. Тем не менее пока ни один таргетный препарат не показал высокой эффективности. Наиболее высокая эффективность наблюдается только при лечении бевацизумабом (16–18% при контроле роста опухоли 40%) [12, 13].

Препараты, ингибирующие эпидермальные факторы роста (EGFR, Her-2), несмотря на достаточно высокий процент их гиперэкспрессии в опухоли яичников, демонстрируют достаточно низкую эффективность (3–7%) как в монотерапии, так и в комбинации с ХТ [14–17].

На конгрессе Европейского общества медицинской онкологии — ESMO и европейской онкологической организации — ECCO (2009) была высказана очень интересная мысль о том, что, несмотря на наличие высоких экспрессий и мутаций тех или иных факторов в цепочке передачи сигнала к ядру клетки, активными являются только некоторые из них, которые и надо выявить. К одной из основных причин в развитии РЯ относят генетические нарушения генов BRCA1, 2. Под действием эпигенетических изменений и каких-либо генетических факторов происходят нарушения функции гена BRCA в 42–82% sporadic случаев РЯ [18].

Эти гены-супрессоры опухолевого роста (BRCA1, 2) участвуют в регуляции пролиферации клеток, стабильности хромосом и репарации ДНК посредством механизмов гомологичной рекомбинации. Клетки с нарушенной функцией генов, ответственных за гомологичную рекомбинацию, не способны восстанавливать разрывы двойной цепи ДНК, что приводит к нестабильности генома и предрасположенности к злокачественной трансформации. Недавно было показано, что нарушение функции генов, ответственных за гомологичную рекомби-



нацию, увеличивает чувствительность к ингибированию поли (АДФ — аденозиндифосфат-рибоза)-полимераза (PARP) — фермента, участвующего в механизмах репарации оснований. В исследованиях I фазы ингибитора PARP Олапариба (AZ2281) противоопухолевая активность наблюдалась более чем у 50% больных с BRCA-положительным РЯ [19]. Эффективность препарата AZ2281 у пациенток с мутированным статусом BRCA и у больных с платинорезистентным/рефрактерным рецидивом РЯ составила 44 и 18% соответственно. В 2009 г. появились данные по II фазе изучения Олапариба в дозе 400 мг/сут у 33 пациенток и 100 мг/сут — у 24. Все больные ранее получили в среднем 3 линии ХТ и носили мутации генов BRCA1, 2. При лечении данным препаратом в дозе 400 мг/сут объективный эффект наблюдался у 33% больных, а при использовании дозы 100 мг/сут эффективность составила 12,5%. Из признаков токсичности наблюдались тошнота I—II степени у 44% пациенток, слабость I—II степени — у 35% и анемия I—II степени — у 14%. Третья степень токсичности

проявлялась в виде тошноты (7%) и лейкопении (5%) [20]. Клетки с нарушением гомологичной рекомбинации отличаются высокой чувствительностью к производным платины, поскольку не способны устранять вызванные ею повреждения ДНК. При анализе парафиновых блоков 97 больных у пациенток с положительным статусом BRCA1 медиана времени до прогрессирования составила 17,4 мес по сравнению с 12,2 мес у больных без данных изменений ($p=0,04$). У женщин с экспрессией BRCA1, получавших в качестве 1-й линии лечения только препараты платины, безрецидивный период составил 14,5 мес по сравнению с 10,8 мес у пациенток без изменений данного гена [21].

Таким образом, несмотря на отсутствие существенных изменений в терапии РЯ за последний год, не удалось прояснить некоторые спорные вопросы в его лечении. Так же как и при других нозологиях, при РЯ проводится активное изучение молекулярно-генетических и биологических факторов опухоли с целью персонального подбора лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Winer E., Gralow J. et al. Успехи клинической онкологии 2008: наиболее значимые достижения в лечении, профилактике и скрининге онкологических заболеваний. J Clin Oncol 2009;3(2).
2. Ovarian cancer. R. Bast, M. Markman, eds. 2009.
3. Rustin G., Van der Burg M. A randomized trial in ovarian cancer of early treatment of relapse based on CA-125 level alone versus delayed treatment based on conventional clinical indicators (MRC OV05/EORTC 55955 trials). J Clin Oncol 2009;27:18. Abstr 1.
4. Kim H., Ju W. et al. The efficacy of systemic lymphadenectomy for overall survival in epithelial ovarian cancer. A systematic review and meta-analysis by KOGYMAG. J Clin Oncol 2009;27. Abstr 16509.
5. Pignata S., Scambia G., et al. Carboplatin plus paclitaxel versus carboplatin plus liposomal doxorubicin in patients with advanced ovarian cancer; MITO-2. ASCO 2009. Abstr LBA 5508.
6. Pujade-lauraine S., Mahner J. et al. A randomized, phase III study of carboplatin and pegylated liposomal doxorubicin versus carboplatin and paclitaxel in relapsed platinum-sensitive ovarian cancer; CALYPSO (GIC). ASCO 2009. Abstr LBA5509.
7. Isonishi S., Yasuda F. et al. Randomised phase III trial of conventional paclitaxel and carboplatin (c-TC) versus dose dense weekly paclitaxel and carboplatin (dd-TC) in women with advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer: Japanese Gynecologic Oncology. J Clin Oncol 2008;26:1642—9. Abstr 5506.
8. Burg J., Jannssen P. et al. Multicenter randomized phase III trial of 3-weekly paclitaxel/platinum versus weekly paclitaxel/platinum induction therapy followed by 3-weekly maintenance therapy in advanced epithelial ovarian cancer. ASCO 2009. Abstr 5538.
9. Gladieff L., Lortholary A. et al. Weekly paclitaxel as single agent or in combination with weekly topotecan or carboplatin in patients with resistant ovarian cancer. The phase II CARTAX-HY randomized trial from GINECO. ASCO 2009. Abstr.5557
10. Sehouli J., Oskay-Oezcelik G. et al. Topotecan weekly versus routine 5-day schedule in patients with platinum-resistant ovarian cancer (TOWER). ASCO 2009. Abstr 5553.
11. Odunsi K., Ghamande S. et al. A phase II. Pharmacokinetic and pharmacodynamic study of weekly docetaxel in patients with platinum-resistant ovarian cancer. ASCO 2009. Abstr 16531.
12. Burger R., Still M. et al. Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer. ASCO 2005. Abstr 5009.
13. Cannistra S., Matulonis U. et al. Bevacizumab in pts with advanced platinum-resistant ovarian cancer. ASCO 2006. Abste 5006.
14. Crijs A., Boezen H. et al. Prognostic factors in ovarian cancer: current evidence and future prospects. Eur J Cancer Suppl 2005;1(6):127—45.
15. Bookman M., Darcy K. et al. Evaluation of monoclonal humanized anti-HER2 antibody, trastuzumab in pts with recurrent or refractory ovarian or primary peritoneal carcinoma with overexpression of Her-2. J Clin Oncol 2003;21:283—90.
16. Guastalla J.P., Allouache D. et al. Her-2 overexpression and amplification ovarian cancer. ASCO 2007. Abstr 5559.
17. Amler L., Makhija S. et al. HER pathway gene expression analysis in a phase II study of pertuzumab + Gemcitabine v.s. Gemcitabine + placebo in patients with platinum-resistant epithelial ovarian cancer. ASCO 2008. Abstr 5552.
18. Cass I., Baldnin R. Improved survival in women with BRCA-associated ovarian carcinoma. Cancer 2009;97:2187—95.
19. Tan D., Rothermundt C. et al. Клинические особенности BRCA-синдрома при раке яичников. J Clin Oncol 2008;26:5530—6.
20. Auden M., Penson R. et al. Phase II trial of the oral PARP inhibitor olaparib(AZD 2281) in BRCA-deficient advanced ovarian cancer. ASCO 2009. Abstr 5500.
21. Carser J., Quinn J. et al. BRCA1 protein expression as a predictor of outcome following chemotherapy in sporadic epithelial ovarian cancer. ASCO 2009. Abstr 5527.