

НОВЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В ЛЕЧЕНИИ РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ЯИЧНИКОВ

С.В. Хохлова

Отделение химиотерапии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

NEW TRENDS IN THE TREATMENT OF ADVANCED OVARIAN CANCER

S.V. Khokhlova

Department of chemotherapy, State Institution N.N. Blokhin

Russian Cancer Research Center of Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Author reviews recent clinical studies of advanced ovarian cancer treatment with new chemotherapeutic agents. New schemes and modifications of available standard regimens are described, regimens with sequential administration of agents are evaluated and data concerning the use of new cytostatic agents and three-component combinations are reviewed.

Лечение опухолей репродуктивной системы

Доказательством прогресса в лечении рака яичников (РЯ) является улучшение 5-летней выживаемости: если в 1976 г. 5-летняя выживаемость (по данным SEER-регистра) составляла 38%, то в 1997 г. — уже 52%. Прирост заболеваемости за последние 5 лет в России составил 5,1% [1]. Комбинированные режимы, содержащие производные платины и таксановые препараты, в течение 10 последних лет являются общепринятым стандартом терапии 1-й линии у больных распространенным РЯ с эффективностью 70—86%, средней продолжительностью безрецидивного периода 14—18 мес и медианой выживаемости 40—57 мес по данным различных исследований [2—5]. Активный поиск наиболее эффективной комбинации химиотерапии (ХТ) 1-й линии лечения продолжается за счет создания новых схем и модификации режимов на основе уже имеющегося стандарта, изучения режимов, предусматривающих последовательное введение препаратов, проведения внутрибрюшинной ХТ, исследования новых цитостатиков, разработки трехкомпонентных комбинаций. Цель поиска — максимальное удлинение безрецидивного периода и, как результат, увеличение выживаемости.

Добавление гемзара, липосомального доксорубина, топотекана, кампто к производным платины, изучение трехкомпонентных режимов не дало преимуществ ни в непосредственных, ни в отдаленных результатах лечения РЯ по сравнению с результатами, достигнутыми при лечении комбинацией таксола с карбоплатином [6, 7].

Подход к лечению РЯ во 2-й линии ХТ зависит от срока окончания 1-й линии лечения производными платины. Лечение пациенток с платиночувствительным рецидивом сводится к использованию комбинаций таксола или гемзара с препаратами платины с эффективностью 66, 47% и медианой выживаемости 29 и 18 мес соответственно [8, 9]. По последним данным, такой подход рекомендован для лечения пациенток только с плати-

ночувствительными рецидивами при сроке возникновения рецидива более 12 мес с момента окончания лечения препаратами платины. Для лечения больных с частично платиночувствительным рецидивом, т.е. со сроком возникновения рецидива после окончания лечения платиновыми производными от 6 до 12 мес, показано проведение монотерапии препаратами неплатинового ряда. Эффективность топотекана, таксола, пегелированного доксорубина у этих пациенток составила 28,8, 20 и 28,4% при медиане выживаемости 21,3, 20,1 и 26,8 мес соответственно [10—13].

Лечение больных с платинорезистентным и рефрактерным рецидивами сводится к использованию препаратов неплатинового ряда, но применение ни одного из них не позволяет достигнуть длительных ремиссий. Эффективность топотекана, таксола, гемзара, перорального этопозиды, гексалена, таксотера составляет 16, 23, 20, 26, 40 и 32% соответственно, продолжительность ремиссий — от 4,4 до 8,0 мес [2, 14].

Результаты нескольких исследований свидетельствуют о том, что использование неплатиновых препаратов у больных с рецидивом РЯ, ответивших ранее на терапию платиной, приводит к увеличению вероятности получения ответа на последующую терапию препаратами платины. Это может объясняться полным или частичным восстановлением чувствительности к платине. В связи с этим увеличение продолжительности бесплатинового интервала может способствовать восстановлению чувствительности к платине и приводить к получению ответа при проведении повторной терапии платиной даже у пациенток, получивших ранее несколько линий ХТ [15].

Многие исследования последних лет посвящены изучению маркеров, которые могли бы предсказывать резистентность к препаратам платины, и созданию новых лекарств, способных преодолеть у больных резистентность к платиновым производным.

Таргетная терапия

Эксперименты с химиопрепаратами (изменение доз, последовательности, носителей действующего лекарства) по всей видимости достигли плато, и дальнейшее развитие в лечении опухолей требует принципиально новых подходов. В последние годы благодаря развитию молекулярной генетики изменился подход к лечению рака, в том числе и РЯ. При анализе опухолевого материала РЯ в крупных рандомизированных исследованиях был обнаружен ряд молекулярно-биологических факторов, прогнозирующих ответ опухоли на ХТ и влияющих на выживаемость. Так, было показано, что высокая экспрессия EGFR, Her-2/neu, глутатион-S-трансферазы- ρ i (GST- ρ i), p53 и ki-67 коррелируется с плохим прогнозом и уменьшением выживаемости. На клеточных линиях РЯ было обнаружено, что гиперэкспрессия EGFR, Her-2/neu снижает чувствительность клеток к ХТ. При блокировании EGFR увеличивался эффект платиновых производных. Гиперэкспрессия Her-2/neu снижает чувствительность опухолевых клеток к таксолу, доксорубину и платиновым производным, таким образом, при блокировании Her-2/neu эффективность этих цитостатиков возрастала [16]. Что касается препаратов платины, то основным их механизмом действия является прямое повреждающее влияние ДНК. В клетке существует ферментная система репарации, направленная на восстановление химической структуры ДНК. В устранении последствий модификации ДНК под воздействием препаратов платины решающую роль играет нуклеотидная эксцизионная репарация ДНК (NER: nucleotide excision repair). Ключевым ферментом NER служит ERCC1. Высокая экспрессия ERCC1 ассоциируется с низкой чувствительностью опухоли к препаратам платины. В опухоли яичников гиперэкспрессия ERCC1 наблюдается в 37,7% случаев. При анализе материала больных РЯ, получавших ХТ препаратами платины, отмечена статистически достоверная корреляция между ответом опухоли на ХТ и экспрессией ERCC1. При высокой экспрессии ERCC1 объективный ответ на ХТ наблюдался в 35,6% случаев, а при низкой — в 63,6% ($p=0,0052$) [17].

В последнее время активно разрабатываются так называемые таргетные препараты, прицельно блокируя тот или иной молекулярно-биологический фактор, повышают чувствительность опухоли к ХТ и в конечном итоге должны увеличивать эффективность лечения, время без прогрессирования и выживаемость.

В отношении некоторых опухолей при использовании таргетных препаратов в монотера-

Таблица 1. Эффективность авастина (15 мг/кг) в монотерапии

Показатель	R. Burger и соавт. [18] (n=62)	S. Cannistra и соавт. [19] (n=44)
Полная ремиссия	4,8	0
Частичная ремиссия	12,9	15,9
Стабилизация	54,8	25
Время до прогрессирования, мес	4,7	4,3

Примечание. Здесь и далее представлено число больных в процентах.

пии и/или комбинации с цитостатиками получены достоверно лучшие результаты лечения, чем при терапии только цитостатиками. Сейчас уже многие таргетные препараты входят в стандарты лечения таких заболеваний, как рак толстой кишки, рак молочной железы, рак легких. Появление этой группы лекарств открывает новые возможности и для лечения РЯ. Хотелось бы сразу отметить, что испытания по применению таргетных препаратов только начались, поэтому данные, опубликованные по этой нозологии, основываются на малом числе пациенток и можно делать только предположительные выводы в отношении результатов этих исследований.

Ингибиторы VEGF

При многих злокачественных опухолях, в том числе и при РЯ, отмечен высокий уровень экспрессии VEGF — фактора роста эндотелия сосудов, который коррелируется с плохим прогнозом. Поддержание жизнеспособности злокачественных клеток во вновь образованных опухолевых капиллярах требует постоянной стимуляции VEGF. Авастин является моноклональным антителом, которое блокирует действие VEGF и прекращает стимуляцию этого фактора, что приводит к апоптозу эндотелиальных клеток, гибели сосудов опухоли и ее регрессии, так как известно, что наличие кровоснабжения необходимо для любых опухолей.

Первые публикации по использованию авастина в монотерапии при рецидивирующем РЯ появились на Конференции Американского общества клинической онкологии (ASCO) в 2005 и 2006 гг. В исследованиях R. Burger и соавт. [18] и S. Cannistra и соавт. [19] авастин применялся в дозе 15 мг/кг каждые 3 нед у 62 и 44 пациенток (ранее получавших 2 линии и более ХТ) соответственно. Оценка эффективности авастина в данных исследованиях приведена в табл. 1.

Гематологический спектр токсичности был представлен только наличием нейтропении и анемии I—II степени в 13 и 31% случаев в исследовании [18] и в 11 и 27% случаев — в работе [19]. Основные и тяжелые виды токсичности — гипертензия, кровотечение, протеинурия и тромбоэмболия. При этом в исследовании [18] гипертензия III

Таблица 2. Эффективность комбинации таксола, карбоплатина и авастина (n=60)

Показатель	Авастин + карбоплатин + таксол
Полная ремиссия	22
Частичная ремиссия	57
Стабилизация	22
Прогрессирование	0
Контроль роста опухоли	96

степени выявлена у 6,5% пациенток, тромбоэмболии III—IV степени — у 3,2%, а протеинурии I и II степени — у 27,4% больных; не было зафиксировано ни одного случая смерти. Однако в работе [19] были отмечены 3 случая летального исхода: из-за развития церебрального инсульта, инфаркта миокарда и перфорации кишечника. По результатам анализа этих данных предположено, что контингент пациенток в этом исследовании был тяжелее как по распространенности заболевания, так и по наличию сопутствующей патологии.

Эффективность авастина оказалась сравнимой с таковой у цитостатиков, и, учитывая, что препарат обладал аддитивным свойством в комбинациях с химиопрепаратами в преклинических исследованиях и на примере его использования при других нозологиях, изучение его действия при лечении РЯ представляется очень перспективным. Дальнейшие исследования авастина сопровождались более тщательным отбором пациенток.

В исследовании G.A. Schultheis и соавт. [20] были включены 70 больных с платино-таксанорезистентным рецидивом, а оценены на тот момент 52 пациентки. Схема лечения включала применение авастина в дозе 10 мг/кг 1 раз в 2 нед и низких доз циклофосамида — 50 мг ежедневно. Эффективность комбинации составила 25%, при контроле

Таблица 3. Токсичность комбинации таксола, карбоплатина и авастина (n=62)

Показатель	Степень			
	I	II	III	IV
Нейтропения	39	34	34	18
Фебрильная нейтропения	0	2	2	0
Геморрагические осложнения	85	2	0	0
Нейропатия	45	8	6	0
Гипертензия	2	2	8	0
Тромбоэмболии	5	0	2	3
Протеинурия	6	2	0	0
Перфорация кишечника	2	0	0	2

роста опухоли 40% и времени до прогрессирования 6,6 мес. В этом исследовании изучался генный полиморфизм — в целях обнаружения факторов, предсказывающих эффективность авастина. Также определяли наличие и полиморфизм VEGF, HIF-1α и β-субстанций, нейрпелина, интерлейкина-8 (ИЛ-8) и лептина. По предварительным результатам было показано, что полиморфизм ИЛ-8 может быть маркером чувствительности к авастину, а полиморфизм VEGF-936 — предсказывать увеличение времени до прогрессирования.

Поскольку авастин нормализует кровоток в опухоли, то основной его эффект связан с остановкой роста опухоли и потенцированием действия цитостатиков. Угнетая появление новых сосудов, препарат прежде всего очень перспективен в отношении поддерживающего лечения после достижения полной ремиссии при РЯ, которое может сдерживать развитие метастазов. В связи с этим дальнейшие исследования авастина связаны с изучением его использования в 1-й линии лечения в комбинации с ХТ с последующей поддерживающей терапией. На сегодняшний день ни в одном исследовании по применению поддерживающей и консолидирующей терапии не продемонстрировано преимуществ по сравнению с наблюдением.

Предварительные результаты по лечению РЯ в 1-й линии авестином в комбинации с ХТ представили в настоящий момент только S. Campos и соавт. [21]. В их исследование включены 62 пациентки, оценены по эффективности 60 больных с IC стадией РЯ. В начале лечения больные получали 6—8 курсов ХТ по схеме: таксол — 175 мг/м² + карбоплатин — AUC 5 + авастин — 15 мг/кг, потом в течение 1 года с поддерживающей целью монотерапию авестином — 15 мг/кг 1 раз в 3 нед. Эффективность данного режима составила 78%. Данные по эффективности комбинации приведены в табл. 2.

Оценка токсичности, встречавшейся при лечении в данном режиме, представлена в табл. 3.

Данные о токсичности авастина на этапе поддерживающего лечения отражены в табл. 4.

Как видно по результатам представленных исследований применения авастина при РЯ, судить об эффективности и переносимости препарата затруднительно, так как, во-первых, пока отсутствуют данные по отдаленным результатам, а во-вторых, многих клиницистов пугает такой вид токсичности, как кровотечения и перфорации кишечника. Окончательно составить представление об использовании авастина при РЯ можно будет по-

сле получения результатов 2 международных сравнительных рандомизированных исследований по изучению комбинации таксола с карбоплатином и авастинном: 1) в дозе 7,5 мг/кг каждые 3 нед — и проведение в дальнейшем поддерживающего лечения авастинном и без него в 1-й линии лечения распространенного РЯ (ICON 7), планируется набрать 1512 пациенток; 2) в дозе 15 мг/кг 1 раз в 3 нед и далее поддерживающее лечение авастинном и без него (GOG 0218), планируется набрать 2000 больных.

Ингибиторы EGFR

Рецепторы к эпидермальному фактору роста (EGFR) являются составной частью сложного комплекса сигнальных клеточных путей и играют ведущую роль в клеточных процессах. Поскольку экспрессия рецепторов к EGFR часто обнаруживается при многих опухолях, в том числе при РЯ, где гиперэкспрессия EGFR встречается в 35—70% случаев и коррелирует с плохим прогнозом [16, 22], то при создании новых препаратов большое внимание уделялось воздействию именно на пути регуляции EGFR-активности. Тарцева и иресса — ингибиторы тирозинкиназы рецептора EGFR, а цетуксимаб представляет собой моноклональное антитело, ингибирующее рецептор EGFR.

В результате ингибирования EGFR происходит подавление пролиферации клетки, ангиогенеза, опухолевой инвазии и метастазирования с одновременной стимуляцией апоптоза.

Во II фазе исследования тарцевы у 34 пациенток с РЯ, получивших 2 линии и более ХТ, в 9% случаев была зафиксирована частичная ремиссия, в 42% — стабилизация заболевания [16, 22]. В пре-клинических исследованиях было показано увеличение эффективности почти в 2 раза при совместном использовании тарцевы и авастина на клеточных линиях рака толстой кишки, легких и РЯ.

В 2006 г. появилась публикация по комбинированному лечению авастинном и тарцевой 35 пациенток с рецидивирующим РЯ [23]. Авастин применялся в дозе 15 мг/кг 1 раз в 3 нед, а тарцева — в дозе 150 мг ежедневно. Из 13 оцененных больных общий эффект наблюдался в 16% наблюдений, стабилизация заболевания составила 54% при времени до прогрессирования 4,1 мес. В этом исследовании проводился анализ опухолевого материала на наличие гиперэкспрессии EGFR, VEGF и мутаций в 19-м и 21-м экзонах рецептора EGFR и их корреляции с эффективностью. Не было отмечено корреляции ни в экспрессии EGFR, ни в VEGF, ни в наличии мутаций в рецепторе EGFR с эффек-

Таблица 4. Токсичность авастина на этапе поддерживающего лечения (n=40)

Показатель	Степень токсичности			
	I	II	III	IV
Нейтропения	35	3	5	0
Геморрагические осложнения	53	0	0	0
Гипертензия	15	13	3	0
Тромбоземболии	0	0	0	0
Протеинурия	5	8	3	0
Перфорация кишечника	0	0	0	0
Мышечно-скелетные боли	50	35	13	0
Метаболические нарушения	53	15	3	0

том. Достаточно сложно интерпретировать полученные данные, так как это исследование только началось и требуется дальнейшее изучение. Из признаков токсичности чаще всего встречались диарея и сыпь, также отмечены развитие гипертензии III—IV степени у 1 пациентки и перфорация кишечника III—IV степени у 2 больных. Весь токсический спектр представлен в табл. 5.

На ASCO, 2007 [24] были доложены результаты 1-й линии лечения комбинацией таксотера — 75 мг/м² с карбоплатином — AUC 5 и тарцевой в дозе 50—100 мг/сут в течение 6 курсов, а в дальнейшем с применением поддерживающей терапии тарцевой — 150 мг/сут до прогрессирования. Лечение в комбинированном режиме было проведено 48 пациенткам, 1/3 больных к моменту поддерживающей терапии были исключены из исследования по причине появления симптомов ток-

Таблица 5. Токсический спектр комбинации авастина и тарцевы (n=13)

Показатель	Степень токсичности	
	I	II
Анемия	8	0
Нейтропения	0	0
Тромбоцитопения	8	0
Сыпь	92	0
Диарея	62	15
Слабость	38	0
Миалгии/артралгии	38	0
Стоматит	31	0
Протеинурия	31	0
Перфорация кишечника	0	15
Гипертензия	0	8

сичности (сыпь, диарея, сепсис). Поддерживающая терапия тарцевой была продолжена только у 27 пациенток. Медиана времени до прогрессирования у этих больных составила 14,8 (95% доверительный интервал — ДИ 12,6—17,1) мес при медиане выживаемости 37,0 (95% ДИ 31,6—42,4) мес. У 11% пациенток лечение было остановлено из-за кожной токсичности III—IV степени. Все остальные виды токсичности имели только I—II степень: алопеция — 24%, слабость — 15%, сыпь — 18%.

Еще одна публикация была посвящена изучению ингибитора тирозинкиназы рецептора EGFR ирессы — 500 мг/сут в комбинации с таксолом — 175 мг/м² и карбоплатином — AUC 5 во 2-й линии лечения РЯ [25]. После проведения 6—8 курсов комбинированного лечения пациентки продолжали получать ирессу до прогрессирования. Эффективность терапии представлена в табл. 6.

Токсичность III—IV степени была выражена нейтропенией в 59%, диареей — в 25% и акне — в 13% случаев.

Первая публикация по изучению цетуксимаба у 25 пациенток с рецидивирующим РЯ, которые получили 2 линии и более ХТ и имели позитивный статус EGFR, появилась в 2007 г. [26]. Цетуксимаб вводился в стандартном режиме — 400 мг/м², затем по 250 мг/м² еженедельно на протяжении 3-недельного цикла. По предварительной оценке результатов у одной пациентки удалось достигнуть частичной ремиссии и у 9 — стабилизации заболевания. Сыпь наблюдалась в 96% случаев: IV степени — у 1 больной и III — у 2 женщин. Предварительные результаты этих исследований свидетельствуют о перспективности изучения ингибиторов EGFR при РЯ.

Ингибиторы Her-2/neu

Герцептин, являясь таргетным препаратом, представляет собой ингибитор рецептора Her-2/neu. Что касается РЯ, то гиперэкспрессия Her-2/neu обнаруживается в 5—66% случаев [15, 27]. В работе М. Вookman и соавт. [28] эффективность герцептина у пациенток с платинорезистент-

ным рецидивом и положительным Her-2/neu-статусом составила всего 7%. А в исследовании J.P. Guastalla и соавт. [29] позитивный Her-2/neu-статус был обнаружен только у 22 (6,7%) больных из 321. ХТ комбинацией таксола и карбоплатина на фоне герцептина по поводу платинорезистентного рецидива была проведена 7 из 22 пациенток. Полный эффект отмечен у 3 из 7 женщин и у 2 зафиксирована стабилизация заболевания. Таким образом, перспектива использования герцептина при РЯ не ясна, хотя в исследовании [29] у женщин, которые прогрессировали на фоне применения ХТ таксолом и карбоплатином (или прогрессирование продолжалось в течение 6 мес), при возвращении к этой комбинации с добавлением герцептина был отмечен неплохой эффект.

Большой интерес представляют результаты исследования пертузумаба (моноклонального антитела, блокирующего гетеродимеризацию Her-2/neu и EGFR), являющегося ингибитором и Her-2/neu, и EGFR-рецепторов [30]. Сравнивали эффективность и переносимость пертузумаба в начальной дозе 840 мг, потом каждые 3 нед по 420 мг в монотерапии или в комбинации с гемзаром — 800 мг/м² в 1-й и 8-й дни 21-дневного курса у 130 пациенток с платинорезистентным или рефрактерным рецидивом РЯ. Медиана времени до прогрессирования была схожей в обеих группах: 3,0 мес в группе пациенток, получавших пертузумаб + гемзар, и 2,6 мес — в группе с гемзаром. Длительность общей выживаемости также оказалась схожей и составила 12,0 и 13,1 мес соответственно. При добавлении к гемзару пертузумаба наблюдалось незначительное увеличение процента диарей и нейтропений. Снижений фракции выброса левого желудочка отмечено не было. В этом исследовании проводили централизованное изучение экспрессии рецепторов Her-2, EGFR/Her-1, Her-3 и Her-4. По результатам лечения общего числа пациентов добавление пертузумаба не привело к улучшению ни медианы времени до прогрессирования, ни общей выживаемости.

Таблица 6. Эффективность комбинации таксола, карбоплатина и ирессы

Показатель	платинорезистентные (n=26)	Рецидивы платиночувствительные (n=42)	общее число (n=68)
Полная ремиссия	3,8	23,8	16,2
Частичная ремиссия	15,4	38,1	29,4
Стабилизация	50,0	19,0	30,9
Прогрессирование	15,4	9,5	11,8
Неизвестно	15,4	9,5	11,8
Медиана времени до прогрессирования, мес	6,0	9,0	
Медиана выживаемости, мес	16,6	25,3	

При дальнейшем анализе данных была выделена очень малая группа женщин, у которых добавление пертузумаба к гемзару увеличивало эффективность в 2 раза (объективный эффект — ОЭ — 14% в группе с добавлением пертузумаба по сравнению с 5% в группе только с гемзаром) и медиану времени до прогрессирования до 5,4 мес. В этой группе пациентов установлена высокая экспрессия Нег-2 при низком содержании Нег-3.

Ингибиторы GST- π

Глутатион играет важную роль в связывании ксенобиотиков, таких как препараты платины, формируя с ними хелатные комплексы. Эти комплексы под действием GST- π элиминируются из клеток, и препараты платины не проявляют свою активность.

Высокое содержание GST- π обнаруживается в 25—100% клеток РЯ и, как было сказано выше, ассоциируется с резистентностью к препаратам платины и низкими показателями выживаемости [16, 22]. С 2003 г. стали изучать препарат TLK 286, который, являясь аналогом глутатиона, связывает GST- π и превращается в активную форму. В результате II фазы исследования среди 15 больных с платинорезистентным РЯ частичной ремиссии удалось достигнуть у 1 пациентки и у 5 отмечалась стабилизация процесса, что послужило поводом к дальнейшему исследованию этого препарата. В 2007 г. были опубликованы предварительные результаты 2 работ по сравнению эффективности TLK 286, или санфосфамида, с ХТ у пациенток с платинорезистентным или рефрактерным рецидивами РЯ [31, 32]. Одно исследование проводится у 440 больных в 3-й линии лечения РЯ, где пациентки были рандомизированы на 3 группы. Первая группа получала санфосфамид в дозе 1000 мг/м² 1 раз в 3 нед, 2-я группа — доксил — 50 мг/м² — 1 раз в 3 нед, 3-я группа — топотекан — 1,5 мг/м² 5 дней 1 раз в 3 нед. Какое число больных оценено в каждой группе, неизвестно. В другое исследование включены 244 пациентки, разделенные на 2 группы. В 1-й группе больным назначали санфосфамид — 750 мг/м² в комбинации с карбоплатином — АUC 5 1 раз в 4 нед, а другая группа получала доксил — 50 мг/м² 1 раз в 4 нед. О токсическом спектре препарата не упоминается. Предварительная эффективность этих исследований представлена в табл. 7.

Как видно из табл. 7, это достаточно многообещающие данные, особенно в сочетании с ХТ.

Р53

Р53 представляет собой ген-супрессор, который в нормальной клетке участвует в репарации ДНК и апоптозе. В результате опухолевой трансфор-

мации происходит мутация этого гена. Высокий уровень мутированного р53 характеризуется более агрессивным ростом опухоли и отсутствием ответа на ХТ. В опухоли яичников экспрессия мутированного р53 встречается в 14—79% случаев и ассоциируется с низкой выживаемостью. Недавно был найден аденовирус d 11520 (ONYX-015), обладающий способностью инактивировать р53. Исследования в этом направлении продолжаются [16].

Также появляются публикации по изучению применения сорафениба при лечении РЯ.

Сорафениб представляет собой мультитаргетный ингибитор киназ, действующий на RAF/MEK/ERK-сигнальный каскад, рецепторы VEGF, и тромбоцитарного фактора роста (PDGFR). Сорафениб в дозе 400 мг при ежедневном приеме исследовался в комбинации с гемзаром — 1000 мг/м² в 1, 8, 15-й дни 4-недельного курса у 26 пациенток с платинорезистентным рецидивом РЯ. Из 18 оцененных пациенток у 6 (33%) был достигнут ОЭ, у 10 (56%) наблюдалась стабилизация процесса, при медиане времени до прогрессирования 7,6 мес [33].

В связи с этим стоит упомянуть об изучении гормонотерапии как о таргетной терапии. У 24 больных распространенным РЯ, получивших 2 и более линии ХТ, исследовали использование экземестана (ингибитор ароматазы) в дозе 25 мг ежедневно. Общего ответа зафиксировано не было, однако стабилизация заболевания более 14 нед имела место у 36% пациенток. При исследовании рецепторного статуса у 22 женщин в 41% случаев отмечались положительные рецепторы эстрогенов (РЭ), в 32% — положительные рецепторы прогестеронов (РП). Из токсичности отмечали слабость I—II степени в 14% наблюдений, приливы — у 9% женщин [34]. Появилась публикация по изучению применения анастразола (селективного ингибитора ароматазы) в дозе 1 мг ежедневно в комбинации с ирессой — 250 мг ежедневно у 23 пациенток с рецидивирующим РЯ и с позитивным гормональным и EGFR-статусом: у 1 был достигнут полный эффект и у 14 — стабилизация заболевания со средней продолжительностью 68 дней, при I степени токсичности в виде тошноты и сыпи [35]. Учитывая хорошую переносимость гормональной терапии, высокий процент РЭ

Таблица 7. Эффективность терапии санфосфамидом

Исследование	ОЭ, %
1. [31], n=440	
Санфосфамид — 1000 мг/м ² × 3 нед	8,5
Доксил — 50 мг/м ² × 4 нед	14,2
Топотекан — 1,5 мг/м ² × 5 дней × 3 нед	10,8
2. [32], n=244	
Санфосфамид — 750 мг/м ² + карбоплатин — АUC 5 × 4 нед	25
Доксил — 50 мг/м ² × 4 нед	10

и РП при РЯ, возрастает интерес к изучению этой группы препаратов при терапии РЯ.

Продолжаются исследования по изучению иматиниба (гливека) — специфического конкурентного ингибитора рецепторной с-KIT-тирозинкиназы, целекоксиба — ингибитора циклооксигеназы-2, пазопаниба — мультитаргетного ингибитора тирозинкиназы VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR- α/β и с-KIT. Однако пока все эти исследования находятся в зачаточном состоянии.

Результаты, имеющиеся на данный момент, интерпретировать достаточно затруднительно. Использование одних таргетных препаратов не дает преимуществ в лечении РЯ по сравнению с цитостатиками, применение других, наоборот, демонстрирует это преимущество. Возможно, столь противоположные выводы связаны с недостаточностью изучения молекулярных факторов, которые предсказывали бы эффективность препарата и отсутствием на данном этапе многоцентровых рандомизированных исследований с включением большого числа пациенток.

Тем не менее поиск наиболее эффективных препаратов продолжается.

Новые цитостатические препараты

Первые публикации о препарате трабектидин (йонделис) появились в 2005 г. Это препарат из нового класса цитостатиков, который связывается с малой бороздкой ДНК и проявляет наибольшую активность в G1-фазе, в отличие от большинства цитостатиков, действующих в S-фазе клеточного цикла. В исследованиях *in vitro* препарат проявлял свою активность в наномолекулярных концентрациях.

В испытании II фазы по применению трабектидина у пациенток с платиночувствительным рецидивом оценивались 2 дозовых режима с различной экспозицией препарата [36]. В 1-й группе препарат вводился в виде 24-часовой инфузии в дозе 1,5 мг/м² 292 женщинам, во 2-й — 1,3 мг/м² в виде

3-часовой инфузии 285 пациенткам. Более высокое число нейтропений (15,7%), печеночной токсичности (1,7%) отмечалось у больных при 24-часовом введении препарата по сравнению с 3,8 и 0,7% в группе пациенток, получающих 3-часовую экспозицию трабектидина. Частота ОЭ была приблизительно одинаковой: 29,6% в группе с 24-часовым введением и 28,3% — с 3-часовым. Токсический спектр представлен в табл. 8.

В 2 других исследованиях изучали дозировку в начале применения трабектидина 1,6 мг/м² с последующим снижением из-за токсичности до 1,3 мг/м² 1 раз в 3 нед и еженедельное введение препарата в дозе 0,58 мг/м². Включены были больные как с платиночувствительными, так и с платинорезистентными рецидивами [27].

Полученные результаты свидетельствуют в пользу введения препарата 1 раз в 3 нед как в группе пациенток с платиночувствительным рецидивом, так и у больных с резистентным. Особенно активен оказался препарат у пациенток с длительностью бесплатинового интервала более 6 мес. Данные об эффективности режимов приведены в табл. 9.

Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности препарата, особенно у пациенток с платиночувствительным рецидивом. В настоящее время проводится исследование комбинации трабектидина с доксилом с учетом разного механизма действия и отсутствия перекрестной токсичности.

Пеметрексед представляет собой ингибитор фолатных рецепторов, которые часто экспрессируются в опухолевых клетках, в том числе и в клетках РЯ. В преclinical исследованиях было показано синергическое действие его в сочетании с гемзаром. Препарат уже вошел в стандарты лечения рака легкого. В отношении РЯ пеметрексед только начал исследоваться. В 2006 г. появилась одна публикация [37] по лечению пеметрексетом с эскалацией дозы

(300/400/500/600 мг/м²) в комбинации с гемзаром — 1500 мг/м² 1 раз в 2 нед 16 пациенток с платинорезистентным РЯ. Из 15 оцененных больных, у 4 (27%) была достигнута частичная ремиссия и у 7 (47%) отмечалась стабилизация заболевания, при медиане времени до прогрессирования 3,8 мес.

Эпотилон В — новый антимикротубулярный препарат, который в преclinical исследованиях продемонстрировал активность при резистентности к таксолу и синергизм в сочетании с карбоплатином и элокса-

Таблица 8. Токсичность трабектидина

Показатель	Дозировка	
	1,5 мг/м ² × 24-часовая инфузия	1,3 мг/м ² × 3-часовая инфузия
Слабость	56	47
Тошнота	63	70
Рвота	56	45
Запоры	25	30
Нейтропения III—IV степени	50	32
Повышение АЛТ*	58	53
Смерть**	3	1

*АЛТ — аланинаминотрансфераза. **В течение 30 дней или ранее с момента последней инфузии.

Таблица 9. Эффективность трабектидина

Рецидивы	Число больных, абс.		ОЭ, %		МВДП, мес	
	I	II	I	II	I	II
Платиночувствительные	29	52	43	28,8	6,7	5,1
Платинорезистентные	30	62	7	4,8	1,5	2,0

Примечание. МВДП — медиана времени до прогрессирования. I — группа с применением трабектидина в дозе 1,6—1,5—1,3 мг/м² 1 раз в 3 нед; II — группа с использованием трабектидина в дозе 0,58 мг/м² еженедельно × 3 введения 1 раз в 4 нед.

тином. На клеточных линиях препарат превосходил действие таксола в 3—20 раз.

В исследовании W. Smit и соавт. [38] изучались I—II фазы применения эпотилона у 45 пациенток с платинорезистентным рецидивом РЯ в дозе 10 мг/м² 1 раз в 3 нед. По предварительным результатам, у 24% больных был достигнут ОЭ. Дозолимитирующая токсичность была выражена диареей IV степени. В работе Н. Gore и соавт. [39] рассматривалось применение комбинации эпотилона в дозе 3,6—6,0 мг/м² с карбоплатином — AUC 6 1 раз в 3 нед у 26 пациенток с платинорезистентным рецидивом РЯ. В 42,3% случаев был диагностирован ОЭ и у 7,7% больных достигнута стабилизация заболевания.

В исследовании G. Rustin и соавт. [40] оценивалась 30-минутная и 3-часовая инфузии эпотилона в дозе 16 мг/м² у 63 пациенток с платинорезистентным РЯ. В настоящий момент в каждой группе оценены по 13 больных на эффективность и по 15 — на токсичность. Ответили на лечение в группе с 30-минутной инфузией 8% пациенток, а в группе с 3-часовой инфузией — 31% больных. Тем не менее нейротоксичность II—III степени чаще встречалась в группе с 3-часовой экспозицией препарата: в 60% случаев по сравнению с 33% в группе пациенток, получавших 30-минутную инфузию. Другие проявления токсичности (артралгия, слабость, тошнота) имели только I степень выраженности и наблюдались у 3 пациенток в каждой группе. Данные по гематологической ток-

сичности не публикуются. Эти предварительные результаты свидетельствуют о перспективности использования препарата при лечении пациенток с платинорезистентным рецидивом РЯ.

В настоящее время проходит сравнительное рандомизированное исследование по изучению использования эпотилона в дозе 10 мг/м² 1 раз в 3 нед и доксила — 50 мг/м² 1 раз в 4 нед у пациенток с платинорезистентным РЯ. Планируется набрать 810 больных.

В данной статье представлен далеко не полный перечень проводящихся исследований по изучению новых препаратов.

РЯ рассматривается как хроническое гетерогенное заболевание, и на протяжении жизни пациентки может получить несколько линий ХТ. Задачей 1-й линии лечения является максимальное увеличение времени до прогрессирования, а основные цели терапии рецидивов РЯ — купирование симптомов, поддержание качества жизни и увеличение продолжительности как времени до прогрессирования, так и общей выживаемости. В принятом стандарте лечения за последние годы ничего существенного не изменилось. Однако благодаря появлению препаратов совершенно другого механизма действия есть надежда повысить эффективность лечения, увеличить бесплатиновый интервал, снизить токсический профиль, что позволит поддерживать хороший уровень качества жизни пациенток в течение долгого времени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е.М., Давыдов М.И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ. М.: 2002.
2. Colombo N. Controversies in chemotherapy — what is standard treatment? Eur J Cancer 2003;1(6):107—14.
3. Du Bois A., Lueck H.J., Meier W. et al. Cisplatin/paclitaxel vs carboplatin/paclitaxel in ovarian cancer. Update of an Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) Study Group Trial. Proc ASCO 1999;18:356a.abstr 1374.
4. Bookman M.A., McGuire W.P., Kilpatrick D. et al. Carboplatin and paclitaxel in ovarian carcinoma. A phase I study of the Gynecologic Oncology Group. J Clin Oncol 1996;14:1895—902.
5. Vasey P.A. Survival and long-term toxicity results of SCOTROC study: Docetaxel-carboplatin v.s paclitaxel-carboplatin in epithelial ovarian cancer. Proc ASCO 2002;20:203a. abstr 804.
6. Stanley B., Kaye H.D. Chemotherapy for ovarian cancer. Future potential for new and existing drugs. ASCO 2005;411—5. abstr 5136.
7. Ozols R.F. New treatment for ovarian cancer. Educational lectures 17th ICACT 2006.
8. The ICON and AGO Collaborators. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer, the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. Lancet 2003;361:2099—106.
9. AGO-OVAR, NCIC CTG, EORTC GCG. Combination therapy with Gemcitabine and Carboplatin in recurrent ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer 2005;15(Suppl):36—41.
10. Salzberg M., Thurlimann B. Current concepts of treatment strategies in advanced or recurrent ovarian cancer. Oncology 2005;68:293—8.
11. Bookman M.A. Extending the platinum-free interval in recurrent ovarian cancer: the role of topotecan in second-line chemotherapy. Oncologist 1999;4 (2):87—94.
12. O'Byrne K.J., Bliss P., Graham J.D. et al. A phase 3 study of Doxil/caelyx vs paclitaxel in platinum-treated, taxane-naïve relapsed ovarian cancer. Proc ASCO 2002;21:203a. abstr 808.
13. Ten Bokkel Huinink W., Gore M., Gordon A. et al. Topotecan vs paclitaxel for the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer. J Clin Oncol 1997;15:2183—93.

14. Урманчева А.Ф. Современная химиотерапия рака яичников. *Практ онкол* 2002;3(4).
15. See H., Freedman R. et al. Retrospective review: re-treatment of patients with ovarian cancer with carboplatin after platinum resistance. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:209—16.
16. Crijns A., Boezen H. et al. Prognostic factors in ovarian cancer: current evidence and future prospects. *Eur J Cancer* 2005;1:127—45.
17. Steffensen K., Waldstrom M. et al. Prediction of response to chemotherapy by ERCC1 immunohistochemistry and ERCC1 polymorphism in ovarian cancer. *Proc ASCO* 2007. abstr 5568.
18. 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.
19. Cannistra S., Matulonis U. et al. Bevacizumab in patients with advanced platinum-resistant ovarian cancer. *ASCO* 2006. abstr 5006.
20. Schultheis A.M., Garcia A.A., Yang D. et al. Phase II clinical trial of bevacizumab and low dose metronomic oral cyclophosphamide in recurrent ovarian cancer. *ASCO* 2006. abstr 5017.
21. Campos S., Dizon D. et al. Safety of maintenance bevacizumab after first-line chemotherapy for advanced ovarian and mullerian cancers. *ASCO* 2007. abstr 5517.
22. Russell J., Schilder M.D., James M. et al. Novel therapies: Update on biologic targeted strategies for ovarian cancer. *Proc ASCO* 2005. p. 421—7.
23. Nimeiri H.S., Faoro L. et al. Molecular correlates (EGFR status) and plasma VEGFR levels associated with a phase II study of bevacizumab plus erlotinib for patients with recurrent ovarian cancer. *ASCO* 2007. abstr 5554.
24. Vasey P.A., Paul J., Rustin G. et al. Maintenance erlotinib following first-line treatment with docetaxel, carboplatin and erlotinib in pts with ovarian carcinoma. *ASCO* 2007. abstr 5560.
25. Pautier P., Joly F. et al. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin as second-line therapy for ovarian, tubal or peritoneal adenocarcinoma. *ASCO* 2007. abstr 5566.
26. Schilder R., Lokshon A. Phase II trial single-agent cetuximab in patients with persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal carcinoma with the potential for dose escalation to rash. *ASCO* 2007. abstr 5577.
27. McMeekin D., Krasner C. et al. Final results of a phase II study of weekly trabectedin in second/third line ovarian cancer. *ASCO* 2005. abstr 5011.
28. Bookman M., Darcy K. et al. Evaluation of monoclonal humanized anti-Her-2 antibody, trastuzumab in patients with recurrent or refractory ovarian or primary peritoneal carcinoma with overexpression of Her-2. *J Clin Oncol* 2003;21:283—90.
29. Guastalla J.P., Allouache D. et al. Her-2 overexpression and amplification ovarian cancer. *ASCO* 2007. abstr 5559.
30. Makhija S., Glenn D. et al. Results from a phase II randomized, placebo-controlled, double-blind trial suggest improved PFS with the addition of pertuzumab to gemcitabine in patients with platinum-resistant ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer. *ASCO* 2007. abstr 5507.
31. Vergote I., Finkler N. et al. Canfosfamide versus liposomal doxorubicin or topotecan in the third-line treatment of platinum refractory or resistant ovarian cancer. *abstr. ASCO* 2008. abstr LBA 5528.
32. Rose P., Edwards R. et al. Canfosfamide plus carboplatin versus liposomal doxorubicin in the second-line treatment of platinum refractory or resistant ovarian cancer. *ASCO* 2008. abstr LBA 5529.
33. Townsley C., Hirte H., Welchs et al. Phase II of Sorafenib in combination with Gemcitabine in recurrent epithelial ovarian cancer. *ECCO* 2005;13:3(2). abstr 943.
34. Verma S., Alhayki M. et al. Phase II study of exemestane in refractory ovarian cancer. *ASCO* 2006. abstr 5028.
35. Krasner C., Debernardo R. et al. Phase II of anastrozole in combination with gefitinib in women with ovarian cancer. *ASCO* 2006. abstr 5063.
36. Del Campo J., Roszak A. et al. Phase II randomized open-label study of trabectedin given as two different dose schedules in women with platinum-sensitive recurrent ovarian carcinoma. *ASCO* 2005. abstr 5031.
37. Hensley M., Derosa F. et al. A phase I study of pemetrexed plus gemcitabine in elapsd ovarian cancer. *ASCO* 2006. abstr 5083.
38. Smit W., Sufliarsky J. et al. Phase I/II dose-escalation trial of patupilone every 3 weeks in patients with resistant/refractory ovarian cancer. *ECCO* 2005;13 3(2). abstr 909.
39. Gore M., Kaye S. et al. Phase I trial of patupilone plus carboplatin in patients with advanced ovarian cancer. *ASCO* 2006. abstr 5087.
40. Rustin G., Reed N. et al. Phase II trial of Etoposide sagopilone (ZK-EPO) in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *ASCO* 2007. abstr 5527.

МЕСТО ЭХОГРАФИИ В УТОЧНЕНИИ ПОДХОДОВ К ЛЕЧЕНИЮ РАКА ЯИЧНИКОВ

М.Е. Синицина, М.А. Чекалова, В.В. Брюзгин, Е.Е. Махова

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

PLACE OF ECHOGRAPHY IN SPECIFYING APPROACHES TO TREATING OVARIAN CANCER

M.Ye. Sinitsina, M.A. Chekalova, V.V. Bryuzgin, Ye.Ye. Makhova

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

The results of ultrasound study and surgical treatment in 248 patients aged 20 to 78 years who had ovarian epithelial malignancies were the subject of this investigation that has provided evidence that ultrasonic tomography is currently the leading imaging technique that allows specification of the ovarian cancer spread pattern and, depending on this, elaboration of adequate treatment policy.

Цель исследования. Изучение возможностей эхографии при определении степени распространенности опухолевого процесса и выявление условных ультразвуковых признаков нерезектабельности диссеминированной опухоли яичников, знание которых необходимо при выборе последовательности лечебных мероприятий у больных раком яичников.

Введение

Рак яичников (РЯ) до сих пор является основной причиной смерти от гинекологического рака. Несмотря на значительные усилия, прилагаемые клиницистами во всем мире, летальность больных РЯ на первом году после установления диагноза составляет около 35% [1]. Столь удручающие показатели обусловлены в первую очередь