
ОБЗОРЫ

УДК 618.11-006.6-036.65:615.28

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО РАКА ЯИЧНИКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

А.Ф. Урманчеева

*ГОУ ДПО «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования»
ФГУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова», г. Санкт-Петербург
197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, e-mail: adaurm@mail.ru*

Представлен анализ литературы, посвященной оценке эффективности различных схем лекарственной терапии при рецидивирующих, резистентных и рефрактерных формах рака яичника, обсуждается целесообразность проведения химиотерапии при маркерных рецидивах. Кроме того, в обзоре рассматриваются перспективы применения таргетной терапии в комбинированном лечении рака яичника.

Ключевые слова: рецидивирующий рак яичников, химиотерапия.

CHEMOTHERAPY FOR RECURRENT OVARIAN CANCER (LITERATURE REVIEW)

A.F. Urmancheeva

*St. Petersburg Medical Academy for Postgraduate Training
N.N. Petrov Research Institute of Oncology. St. Petersburg
68, Leningradskaya Street, St. Petersburg-197758, e-mail: adaurm@mail.ru*

The literature review devoted to the evaluation of various regimens of chemotherapy for patients with recurrent, resistant and refractor ovarian cancer has been presented. Advisability of performing chemotherapy for patients with marker recurrence is discussed. Furthermore, the aspects of using target therapy in the combined modality treatment for ovarian cancer are considered.

Key words: recurrent ovarian cancer, chemotherapy.

Рак яичника остается ведущей причиной смерти среди злокачественных гинекологических опухолей и пятой среди всех злокачественных опухолей у женщин. По данным Международного агентства по изучению рака, ежегодно в мире регистрируется более 200 тыс. новых случаев рака яичника, и более 100 тыс. женщин погибают от злокачественных новообразований яичника. По показателям заболеваемости рак яичника в странах Европы и Северной Америки занимает второе место среди опухолей женских гениталий, уступая лишь злокачественным новообразованиям тела матки. В России ежегодно рак яичника выявляется более чем у 12000 женщин и более 7500 женщин погибают [1].

Высокая смертность от рака яичника связана с поздней диагностикой заболевания. Общая пятилетняя выживаемость больных раком яичника не превышает 35–40 %. До настоящего времени у 75 % больных раком яичника заболевание выявляется на поздних стадиях, с шансами 5-лет-

ней выживаемости не более 15–20 %. Несмотря на успехи первичного лечения рака яичника, у большинства больных с распространенным опухолевым процессом в течение ближайших двух лет развивается рецидив заболевания, который является причиной смерти этих больных. Хотя излечить больных при рецидиве рака яичника сегодня не представляется возможным, большинству больных можно продлить жизнь при сохранении удовлетворительного уровня ее качества.

Одним из нерешенных вопросов остается объективность оценки рецидива заболевания. Согласно критерию, разработанному GCIG, рецидив может регистрироваться не только по клиническим симптомам или результатам лучевых методов диагностики, но и по повышению СА-125 более чем в 2 раза по сравнению с нормой. Однако остается открытым вопрос о целесообразности начала терапии второй линии только на основании повышения уровня СА-125. В 2009 г. были опубликованы предварительные

Таблица 1

**Чувствительность к препаратам платины при рецидивах рака яичника
в зависимости от длительности бесплатинового интервала после первичного лечения**

Бесплатиновый интервал	Чувствительность к платине	Частота ответа на повторную терапию платиной, %
Более 12 мес	Платиночувствительный	30–60
6–12 мес	Потенциально платиночувствительный	15–30
Менее 6 мес	Платинорезистентный	Менее 10

Таблица 2

**Эффективность и токсичность различных препаратов
в качестве химиотерапии второй линии у платинорезистентных больных**

Препарат	Частота объективного ответа, %	Токсичность
Паклитаксел	20	Алоpecia, периферическая нейропатия, арталгия/миалгия
Топотекан	12	Астения, алоpecia
ПЛД	12	Мукозит, ладонно-подошвенный синдром
Гемцитабин	15	Печеночная токсичность, диспноэ
Этопозид	26	Алоpecia, гастроинтестинальная токсичность
Доцетаксел	22	Гиперчувствительность, диарея, задержка жидкости
Винорельбин	15	Запор, тошнота, периферическая нейропатия

результаты двойного слепого рандомизированного клинического исследования MRC OV05/EORTC 55955, в котором у 529 больных раком яичника III–IV стадий с полной клинической ремиссией после операции и химиотерапии 1-й линии каждые 3 мес определялся уровень СА-125. В случаях двойного повышения СА-125 при отсутствии клинико-лучевых признаков рецидива в первой группе больным назначалась химиотерапия, во второй группе продолжалось наблюдение, и химиотерапия назначалась только при клинико-лучевых признаках рецидива. Статистических различий между показателями 2-летней выживаемости в сравниваемых группах получено не было, притом, что химиотерапия 2-й и 3-й линии в первой группе (химиотерапия при повышении опухолевого маркера) назначалась на 5 мес раньше. По мнению исследователей, пациенты должны быть информированы, что назначение ранней химиотерапии на основании только роста опухолевого маркера не повышает выживаемость, и рутинное определение СА-125 не должно быть частью стандартного мониторинга [13].

Цель терапии второй линии – купировать симптомы заболевания (для ранних рецидивов) и пролонгировать выживаемость больных (для поздних рецидивов).

Выбор лечения рецидивов рака яичника во многом определяется временным интервалом прогрессирования заболевания после первичного лечения. В зависимости от эффективности препаратов платины в первой линии терапии рецидивы заболевания разделяются на: платиночувствительные (более 12 мес), потенциально платиночувствительные (6–12 мес) и платинорезистентные (менее 6 мес). Частота получения ответа на повторное лечение препаратами платины напрямую зависит от продолжительности бесплатинового интервала, при этом данная терапия оправдана лишь у платиночувствительных и потенциально платиночувствительных больных (табл. 1).

К сожалению, лечение больных с платинорезистентной или платинорефрактерной формой заболевания является существенно более сложной задачей. При лечении платинорезистентных пациенток, по результатам исследований II фазы, эффективность продемонстрировали: паклитаксел, доцетаксел, гемцитабин, оксалиплатин, пегилированный липосомальный доксорубин (ПЛД) и топотекан. Частота объективных ответов составила 15–25 % (табл. 2).

Таблица 3

**Эффективность различных режимов комбинированной терапии
при платиночувствительных рецидивах [5, 12, 16, 17]**

Комбинации	Частота ответа, %	Медиана БВ (мес)	Медиана ОВ (мес)	Медиана наблюдения (мес)
Паклитаксел/платина (ICON4, 2003)	66	12	29	42
Гемцитабин/карбоплатин (GCIG, 2004)	47	8,6	18	16,9
ПЛД/карбоплатин (Ferreiro, 2004)	60	9,4	32	35
Оксалиплатин/паклитаксел (Viens, 2004)	81	10,2	30	31

Примечание: БВ – безрецидивная выживаемость, ОВ – общая выживаемость, ПЛД – пегилированный липосомальный доксорубицин

Таблица 4

**Токсичность различных режимов комбинированной терапии
при платиночувствительных рецидивах [5, 12, 16, 17]**

Комбинации	Нейротоксичность II–IV ст., %	Нейтропения III–IV ст., %	Мукозит III ст., %	Тошнота и рвота II–IV ст., %	Алопеция III–IV ст., %	Астения II–III ст., %	ЛПС II ст., %
Паклитаксел/платина (ICON4, 2003)	20	29	7	35	86	34	Нет данных
Гемцитабин/карбоплатин (GCIG, 2004)	4	70	0,6	7	14	2,3	Нет данных
ПЛД/карбоплатин (Ferreiro, 2004)	7	51	12	32	12	41	11
Оксалиплатин/паклитаксел (Viens, 2004)	75	67	Нет данных	50	Нет данных	36	Нет данных

Платиночувствительные рецидивы. Комбинированная или монотерапия платиной?

В настоящее время опубликованы результаты двух рандомизированных исследований ICON4 (паклитаксел/карбоплатин против карбоплатина) и GCIG (гемцитабин/карбоплатин против карбоплатина), а также два клинических исследования II фазы (оксалиплатин/паклитаксел) и (пегилированный липосомальный доксорубицин/карбоплатин) (табл. 3).

Результаты ICON4 (паклитаксел/карбоплатин против карбоплатина) свидетельствовали, что применение комбинации паклитаксела с платиной приводит к увеличению общей выживаемости (29 мес против 24 мес, $p=0,02$). Однако необходимо отметить, что токсичность комбинированного режима по сравнению с монотерапией платиной была выше. Нейротоксичность возникла в 20 % случаев против 1 % при монотерапии. Алопеция зафиксирована в 86 % и 25 % случаев соответственно.

По результатам GCIG применение комбинации карбоплатина с гемцитабином приводило к значительному увеличению беспрогрессивной

выживаемости по сравнению с монотерапией (медиана 8,6 мес против 5,8 мес). Проявление гематологической токсичности значительно чаще выявлялось в группе гемцитабин/карбоплатин, однако клинические проявления побочных эффектов (фебрильная нейтропения, инфекции и т.д.) в одинаковой степени присутствовали в обеих группах.

Клинические исследования II фазы по эффективности комбинаций оксалиплатина с паклитакселом и пегилированного липосомального доксорубицина с карбоплатином продемонстрировали примерно одинаковую эффективность с результатами ICON4 и GCIG [5, 17]. Но при этом каждая комбинация обладала определенным профилем токсичности. При комбинации пегилированного липосомального доксорубицина с карбоплатином реже выявлялись алопеция и нейротоксичность, но чаще нейтропения, мукозиты и ладонно-подошвенный синдром (ЛПС). Нейротоксичность и нейтропения – частые осложнения комбинации оксалиплатина и паклитаксела (табл. 4).

Таблица 5

Результаты рандомизированных исследований по эффективности неплатиновых препаратов при платиночувствительных рецидивах

Препараты	Объективный ответ, %	Общая выживаемость
Паклитаксел	20	85,1 нед
Топотекан [15]	28,8 (p=0,213)	63,4 нед (p – нет данных)
ПЛД	28,4	107,9 нед
Топотекан [7, 8]	28,8 (p=0,964)	70,1 нед (p=0,017)

Таблица 6

Эффективность бевацизумаба при рецидивирующем раке яичника

Авторы	Число больных	Предыдущие линии х/т	Платиночувствительность/резист.	Моно/комб.	ПР + ЧР, %	МБПВ (мес)
Burger et al. (2007)	62	1–2	+/+	моно	21	4,7
Cannistra et al. (2007)	44	2–3	+/+	моно	15,9	4,4
Garcia et al. (2008)	70	1–3	+/+	моно	24	7,2
Wright et al. (2006)	23	2–15	-/+	комб.	35	5,6
Chura et al. (2007)	15	5–15	+/+	комб.	43	3,9
Monk et al. (2006)	32	2–10	-/+	моно.	16	5,5
Simpkins et al. (2007)	25	2–12	-/+	комб.	28	9,0

Примечание: комб. – применение бевацизумаба в комбинации с цитостатиками; ПР + ЧР – полная регрессия + частичная регрессия; МБПВ – медиана беспрогрессивной выживаемости.

Потенциально платиночувствительные рецидивы. Платиновые или неплатиновые препараты?

Частота ответа на комбинированную или монотерапию препаратами платины возрастает с увеличением бесплатинового интервала. Рецидивы, возникающие в интервале 6–12 мес, относят к потенциально платиночувствительным. В настоящее время обсуждается вопрос о целесообразности удлинения данного интервала за счет назначения неплатиновых препаратов с дальнейшим подключением платиновой терапии. При выборе неплатиновых препаратов учитывается их эффективность в рандомизированных исследованиях при платиночувствительных рецидивах. Известны публикации результатов только двух рандомизированных исследований: по сравнению паклитаксела с топотеканом (226 больных) и пегилированного липосомального доксорубина с топотеканом (474 больных) (табл. 5) [7, 8, 15]. В первом протоколе частота объективного ответа была выше при топотекане, но без статистической значимости, а выживаемость была продолжительнее при паклитакселе. Миелосупрессия была наиболее частым побочным проявлением в обеих группах, но чаще при топотекане. Во втором ис-

следовании частота ответа при пегилированном липосомальном доксорубине и топотекане была приблизительно одинаковой, но продолжительность выживаемости была значительно выше при пегилированном липосомальном доксорубине (108 и 70 нед соответственно, p=0,017). Для топотекана была характерна выраженная гематологическая токсичность, для пегилированного липосомального доксорубина – стоматиты, ладонно-подошвенный синдром.

Платинорезистентные рецидивы. Выбор неплатинового препарата

Ряд неплатиновых препаратов, предлагаемых для лечения платинорезистентных больных, обладают сравнимой активностью, но различным токсическим профилем (табл. 2). И хотя побочные проявления достаточно эффективно купируются, они могут оказывать значительное негативное влияние на уровень качества жизни. Все эти факты должны быть доведены до сведения больных. В 2008 г. были опубликованы результаты рандомизированного исследования NSGO-OC-0101, в котором сопоставлялись два режима химиотерапии: паклитаксел 80 мг/м² еженедельно или пегилированный липосомальный доксорубин 40 мг/м² каждые 4 нед – с гормонотерапией тамоксифеном 40 мг ежеднев-

но у таксано-платинорезистентных больных. Назначение цитостатиков увеличивало незначительно, но статистически достоверно, медиану беспрогрессивной выживаемости по сравнению с тамоксифеном (99, 84 и 62 дня соответственно, $p=0,04$), но не сказалось на общей выживаемости. Все режимы терапии были толерантны, но большая токсичность была на пегилированный липосомальный доксорубин [9].

Таргетная терапия?

В процессе химиотерапии возникает резистентность к цитостатикам. Перспективной в стратегии лечения рака яичника рассматривается таргетная терапия, преимущественно не как самостоятельное лечение, а как комбинация с оптимальной химиотерапией. Преклинические исследования позволяют в настоящее время проведение исследований I, II, III фазы по клиническому использованию различных биологических агентов у больных раком яичника: интерферона α , γ , IL2+LAK, моноклональных антител к CA-125 (Оварекс и др.), моноклональных антител к сосудисто-эндотелиальному фактору роста VEGF (Бевацизумаб), к HER-2/neu (Транстузумаб). Проводимые в настоящее время рандомизированные исследования по присоединению таргетных препаратов к цитостатикам касаются преимущественно химиотерапии 1-й линии с поддерживающей терапией. Международное рандомизированное исследование ICON7/GOG218 изучает эффективность подключения бевацизумаба (Авастина) к стандартной химиотерапии 1-й линии с последующими поддерживающими 15 циклами бевацизумабом (15 мг/кг каждые 3 нед). Другое исследование EORTC-GINECO направлено на изучение эффективности Эрлотиниба (Тарцева) в поддерживающей терапии рака яичника.

В отношении рецидивирующего рака яичника наиболее изучаемым в клинической практике является бевацизумаб (Авастин), рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к VEGF лиганду. Эффективность бевацизумаба при рецидивирующем раке яичника в моно- и комбинированных режимах: частота полных и частичных регрессов составляет от 15 до 46 %, а медиана беспрогрессивной выживаемости – от 4 до 9 мес (табл. 6) [2–4, 6, 10, 14, 18]. Необходимо помнить, что одним из редких возможных осложнений при приеме

бевацизумаба являются гастроинтестинальные фистулы. В настоящее время проводятся два рандомизированных исследования по оценке бевацизумаба при рецидивах рака яичника. В исследовании OCEANS в первой группе больных назначается карбоплатин с гемцитабином, во второй – карбоплатин, гемцитабин и бевацизумаб. В американском исследовании GOG 213 пациентки рандомизированы на группу карбоплатин/паклитаксел и группу карбоплатин/паклитаксел/бевацизумаб.

Представленный обзор результатов исследований по лекарственной терапии рецидивирующего рака яичника, возможно, позволит клиницистам определить лечебную тактику у данной тяжелой категории больных с индивидуальным подходом в каждой конкретной клинической ситуации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2008 году (заболеваемость и смертность). М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий», 2010. 256 с.
2. Burger R.A., Sill M.W., Monk B.J. et al. Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group study // J. Clin. Oncol. 2007. Vol. 25 (33). P. 5165–5171.
3. Cannistra S.A., Matulonis U.A., Penson R.T. et al. Phase II study of bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer or peritoneal serous cancer // J. Clin. Oncol. 2007. Vol. 25 (33). P. 5180–5186.
4. Chura J.C., Van Iseghem K., Downs L.S. Jr. et al. Bevacizumab plus cyclophosphamide in heavily pretreated patients with recurrent ovarian cancer // Gynecol. Oncol. 2007. Vol. 107 (2). P. 326–330.
5. Ferrero J.M., Weber B., Geay J.-F. et al. Second-line chemotherapy with pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin is highly effective in patients with advanced ovarian cancer in late relapse: a GINECO phase II trial // Ann. Oncol. 2007. Vol. 18. P. 263–269.
6. Garcia A.A., Hirte H., Fleming G. et al. Phase II clinical trial of bevacizumab and low-dose metronomic oral cyclophosphamide in recurrent ovarian cancer: a trial of the California, Chicago, and Princess Margaret Hospital Phase II Consortia // J. Clin. Oncol. 2008. Vol. 26 (1). P. 76–82.
7. Gordon A.N., Fleagle J.T., Guthrie D. et al. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan // J. Clin. Oncol. 2001. Vol. 19. P. 3312–3322.
8. Gordon A.N., Tonda M., Sun S. Doxil Study 30-49 Investigators. Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a phase 3 randomized study of recurrent and refractory epithelial ovarian cancer // Gynecol. Oncol. 2004. Vol. 95. P. 7–8.
9. Kristensen G., Kaern J., Baekelandt M. Chemotherapy versus hormonal treatment in patients with platinum and taxane resistant ovarian cancer: A NSGO study // J. Clin. Oncol. 2008. Vol. 26. Suppl., May 20. A. 5508.
10. Monk B.J., Han E., Josephs-Cowan C.A. et al. Salvage bevacizumab (rhMAB VEGF)-based therapy after multiple prior cytotoxic regimens in advanced refractory epithelial ovarian cancer // Gynecol. Oncol. 2006. Vol. 102 (2). P. 140–144.
11. Parkin D.M., Bray F., Ferlay J., Pisani P. Global cancer statistics, 2002 // CA Cancer J. Clin. 2005. Vol. 55. P. 74–108.

12. *Pujade-Lauraine E., Paraiso D., Cure H. et al.* Predicting the effectiveness of chemotherapy (CX) in patients with recurrent ovarian cancer (ROC): a GINECO study (abstract 829) // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2002. Vol. 21. 208a.

13. *Rustin G., van der Burg M.E.* MRC OV05/EORTC 55955 ovarian cancer trial of early treatment of relapse based on CA125 level alone versus delayed treatment // *Inter. J. Gynecol. Cancer.* 2009. Vol. 19. Suppl. 2. A. 636.

14. *Simpkins F., Belinson J.L., Rose P.G. et al.* Avoiding bevacizumab related gastrointestinal toxicity for recurrent ovarian cancer by careful patient screening // *Gynecol. Oncol.* 2007. Vol. 107 (1). P. 118–123.

15. *ten Bokkel Huinink W., Gore M., Carmichael J. et al.* Topotecan versus paclitaxel for the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer // *J. Clin. Oncol.* 1997. Vol. 15. P. 2183–2193.

16. *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. Vol. 361. P. 2099–2106.

17. *Viens P., Petit T., Yovine A. et al.* Phase II trial of oxaliplatin (OXA) combined with paclitaxel (P) in platinum + taxanes sensitive advanced ovarian cancer (AOC) patients: Final results // *J. Clin. Oncol. ASCO Ann. Meeting Proceedings (Post-Meeting Ed.)*. 2004. Vol. 22 (14S). Suppl. A. 5023.

18. *Wright J.D., Hagemann A., Rader S. et al.* Bevacizumab combination therapy in recurrent, platinum-refractory, epithelial ovarian carcinoma // *Cancer* 2006. Vol. 107 (1). P. 83–89.

Поступила 11.05.10