

Рецидивы рака яичников: пролонгация бесплатинового интервала с использованием еженедельной схемы введения гикамтина (топотекан)

Е.Г. Новикова, И.А. Корнеева, Е.Ю. Москвская

Отделение гинекологии ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена Минздрава России РФ

Контакты: Ирина Александровна Корнеева andavakor@mail.ru

Проведена оценка эффективности и безопасности использования топотекана (гикамтин) у пациенток с рецидивами РЯ при внутривенном введении его в дозе 4 мг/м² в 1, 8 и 15-й дни 28-дневного цикла терапии.

Предварительный анализ безопасности и токсичности данного режима введения топотекана продемонстрировал отсутствие влияния его на качество жизни, удобство введения, возможность использования в амбулаторных условиях. Топотекан достаточно хорошо зарекомендовал себя при использовании в качестве препарата 2-й и последующих линий терапии рецидивов РЯ для осуществления платиновой реиндукции.

Ключевые слова: диссеминированный рак яичников, безрецидивный интервал, бесплатиновый интервал, топотекан

Recurrent ovarian cancer: prolongation of the platinum-free interval with the use of a weekly treatment regimen of hycamtin (topotecan)

E.G. Novikova, I.A. Korneyeva, E.Yu. Moskovskaya

Department of Gynecology, P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute,
Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation

The efficacy and safety of intravenous topotecan (hycamtin) given in a dose of 4 mg/m² on days of 1, 8, 15 of a 28-day cycle of its therapy were evaluated in patients with recurrent ovarian cancer (OC).

Preliminary analysis of the safety and toxicity of the topotecan regimen demonstrated no impact on quality of life, easiness-to-use, and possible outpatient use. Topotecan showed to be effective as second- and higher line therapy for recurrent OC to carry out a platinum reduction.

Key words: disseminated ovarian cancer, relapse-free interval, platinum-free interval, topotecan

Введение

Несмотря на длительный период изучения проблемы диссеминированных процессов в яичниках и очевидные достижения в лечении данной патологии, отмечаемые в последние 3 декады, по-прежнему невысокими остаются показатели общей выживаемости таких больных. В России рак яичников (РЯ) занимает 3-е ранговое место в структуре онкогинекологической заболеваемости и является ведущей причиной смерти, превосходя по численности другие гинекологические заболевания. Вследствие отсутствия эффективных скрининговых программ и асимптомности течения болезни на ранних стадиях у большинства (> 70%) пациенток выявляют распространенный процесс (табл. 1) [1].

Основная роль в лечении принадлежит применению комбинации хирургического и химиотерапевтического (ХТ) подходов. Накопленный опыт

свидетельствует о том, что выполнение первичного или промежуточного оперативного вмешательства в оптимальном и субоптимальном объемах (резидуальная опухоль размером < 1 см) обеспечивает достоверное улучшение показателей выживаемости. Использование комбинации таксанов и платиновых производных в 1-й линии ХТ привело к увеличению частоты ответа на лечение (по сравнению с таковым при применении схем САР — цисплатин, доксорубин, циклофосфан и СР — цисплатин, циклофосфан) и, в конечном итоге, к пролонгации как безрецидивной, так и общей выживаемости. Однако развитие рецидивов при данной патологии неизбежно. Несмотря на появление новых химиопрепаратов и схем, а также наличие существенных разногласий в отношении тактики лечения больных с рецидивами РЯ, следует констатировать достаточно скромные показатели эффективности по-

Таблица 1. Десятилетняя выживаемость больных с диссеминированными формами РЯ

Год	Число больных РЯ, %	
	местно-распространенный процесс	диссеминированный процесс
1980	7	0
1990	20	10
2008	30–40	15–20

следующей противорецидивной терапии — от 14 до 22 % [2]. При этом частота ответа на последующее лечение находится в прямой зависимости от длительности безрецидивного (treatment-free interval — TFI) и бесплатинового (platinum-free interval — PFI) интервалов.

При развитии рецидива опухоль чаще всего резистентна к использованным ранее цитостатикам, поэтому для достижения объективного ответа необходимо применение моноагентов или комбинаций с учетом различных механизмов действия, профилей токсичности полученного первичного и предполагаемого противорецидивного лечения. Последовательность в назначении того или иного режима ХТ может оказывать непосредственное влияние на эффективность, безопасность дальнейшего лечения и отдаленные результаты [3].

Большинство исследований новых препаратов и их комбинаций направлены на поиск схем, которые позволят пролонгировать ремиссию или стабилизацию процесса, снизить имеющуюся токсичность без ухудшения качества жизни больных.

Доказательством влияния длительности PFI явился мультивариантный анализ результатов лечения рецидивов у 92 пациенток, включенных в 5 исследований II фазы и ранее получавших платиновый режим терапии. Продemonстрировано, что ответ на лечение при TFI < 6 мес был достигнут в 10 %, при TFI от 6 до 12 мес — в 29 % и при TFI > 12 мес — в 84 % случаев [4].

Е. Pujade-Lauraine et al. [5], изучившие результаты терапии 583 больных с распространенными стадиями РЯ, установили, что независимыми предикторными факторами при терапии рецидивов являются длительность TFI и ответ на терапию 1-й линии или предыдущее лечение. Уровень ответа у пациенток со стабилизацией заболевания и TFI < 12 мес колебался от 24 до 35 %, а при TFI > 12 мес величина ответа составила 52–62 %.

Ретроспективный анализ данных 178 пациенток с рецидивами РЯ продемонстрировал высокие

(55–75 %) показатели ответа на лечение в тех случаях, когда PFI составлял от 12 до 17 мес, и низкие (33 %) — при длительности PFI < 12 мес [6].

В 1991 г. Marcman и Gore опубликовали результаты ответа, полученного при платиновой реиндукции у больных с рецидивами распространенного РЯ. Уровни ответа составили 27 и 17 % для группы пациенток с PFI < 12 мес, 33 и 27 % — при продолжительности PFI 12–24 мес и 59 и 57 % — в случае возврата к платиносодержащей терапии через 24 мес.

Таким образом, на основании накопленных данных в последние годы наметилась тенденция к изменению традиционной парадигмы лечения рецидива после проведения 1-й линии терапии. Если ранее всех больных подразделяли на 2 большие когорты (платиночувствительные — с рецидивом, развившимся в течение > 6 мес после проведения 1-й линии терапии, и платинорезистентные — с интервалом < 6 мес), то в настоящее время используют более детальную градацию. В зависимости от времени констатации рецидива выделяют платиночувствительные, потенциально (частично) платиночувствительные, платинорезистентные и рефрактерные формы заболевания (табл. 2).

Таблица 2. Классификация рецидивов в зависимости от срока их возникновения с момента окончания терапии препаратами платины

Показатель	Вид рецидива
Срок возникновения рецидива, мес:	
≥ 12	Платиночувствительный
6–12	Потенциально (частично) платиночувствительный
< 6	Платинорезистентный
Прогрессирование на фоне лечения 1-й линии	Платинорефрактерный

Для терапии платиночувствительного рецидива рекомендованы в настоящее время следующие схемы:

- карбоплатин в качестве моноагента;
- карбоплатин + гемцитабин;
- карбоплатин + паклитаксел;
- карбоплатин + доцетаксел;
- карбоплатин + пегилированный липосомальный доксорубин.

При лечении платинорезистентных форм руководствуются следующими принципами:

- 1) использование цитостатиков, активных в отношении резистентного заболевания;

- 2) монотерапия;
- 3) лечение до прогрессирования или неприемлемой токсичности;
- 4) применение препаратов с паллиативной целью для контроля симптомов болезни;
- 5) профиль токсичности используемого режима должен отличаться от такового предыдущих режимов.

Таким образом, основной задачей терапии резистентных форм заболевания является пролонгация PFI с целью последующей платиновой реиндукции (рис. 1).

Среди большого числа препаратов, применяющихся в качестве 2-й линии терапии резистентного РЯ, в настоящее время активно изучают:

- пегилированный липосомальный доксорубин (12–26 %);
- пероральный этопозид (27 %);
- винорельбин (15–30 %);
- гемцитабин (13–22 %);
- доцетаксел (24–36 %);
- топотекан (12–19 %).

Следует отметить, что топотекан позиционируется не только как ингибитор топоизомеразы I, но и как препарат, дополнительно обладающий антиангиогенным свойством за счет ингибирования пролиферации эндотелиальных клеток [7, 8]. В исследовании A.N. Gordon et al. [9] частота достижения объективного ответа на терапию составила 17 % (в 4,7 % случаев полный и в 12,3 % — частичный ответы) для всех 235 пациенток при медиане без прогрессирования 17 мес и общей выживаемости 56,7 мес. Для группы платиночувствитель-

ного РЯ эти показатели были 9 и 19,8 % соответственно при длительности времени до прогрессирования 23,3 мес и общей выживаемости 71,1 мес. У платинорезистентной когорты пациенток стабилизация заболевания была достигнута в 42,7 % случаев, полный и частичный ответы зарегистрированы в 6,5 % наблюдений. Длительность времени до прогрессирования составила 13,6 мес, общая выживаемость — 41,3 мес. В том же исследовании была отмечена значительная гематологическая токсичность: возникновение нейтропении III–IV степени зафиксировано у 77 %, лейкопении III–IV степени — у 50 %, тромбоцитопении и анемии III–IV степени — у 34 и 28 % больных соответственно. При расчете фармакоэкономической целесообразности применения схемы установлено, что значительные затраты во время проведения лечения были связаны с поддерживающей терапией, которая включала использование гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, эритропоэтина, переливание эритроцитарной и тромбоцитарной массы, свежезамороженной плазмы. Конвенциональный режим применения топотекана отличается выраженной гематологической токсичностью. На экспериментальных моделях опухоли толстой кишки в преклинических исследованиях показано, что фармакокинетика классического и еженедельного режимов была равноценной, а эффективность — дозозависимой [10]. Предпосылками к изучению использования топотекана в еженедельном режиме послужили данные о том, что уровни внутриклеточной топоизомеразы I после воздействия топотекана возвращались к исходным показателям через 7 дней [11]. Следовательно, необходимо продолжение исследований по определению наиболее эффективных альтернативных режимов для различных цитостатиков в целях снижения токсичности без потери качества лечения.

Опубликованные в 2007 г. T. Safta et al. [3] результаты лечения 63 пациенток по еженедельной схеме терапии вызвали большой интерес в связи с уменьшением почти в 10 раз гематологической токсичности (случаи развития нейтропении III–IV степени составили 7,9 %, тромбоцитопении III степени — 4,8 %, IV степени — не зафиксировано) при общем ответе на лечение 23,8 % (включены платинорезистентные и платиночувствительные формы), медиане времени до прогрессирования 6,2 мес и медиане общей выживаемости 22,3 мес. Применение новых схем в лечении рецидивирующего РЯ позволит удлинить PFI с последующей возможностью осуществления платиновой реиндукции, снизить частоту проявления кумулятивной нефро- и нейротоксичности после терапии платиновыми производными, повысить эффективность платиносодержа-

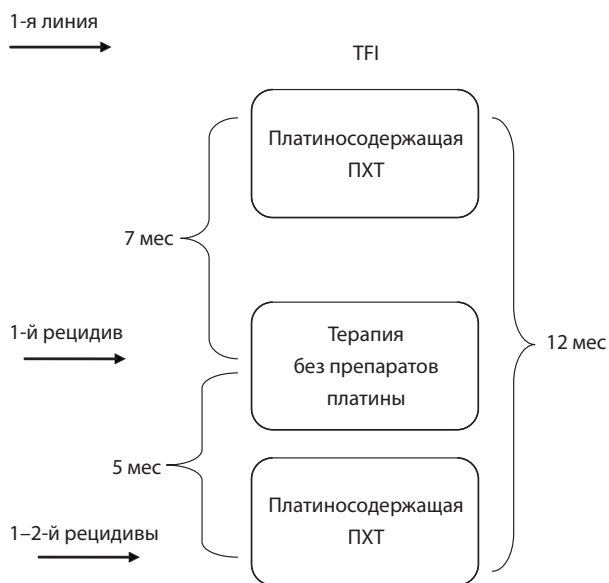


Рис. 1. Схема пролонгации PFI с целью последующей платиновой реиндукции (ПХТ — поли-ХТ)

щей терапии в последующих периодах лечения этого хронического заболевания.

В рамках изучения подходов к первичному и противорецидивному комбинированному лечению больных с диссеминированными формами РЯ возникла необходимость детального исследования цитостатических режимов с оценкой их эффективности, токсичности и толерантности.

Цель исследования — оценка эффективности и безопасности использования топотекана (гикамтин) при внутривенном введении его в дозе 4 мг/м² в 1, 8 и 15-й дни 28-дневного цикла терапии.

Материалы и методы

В исследование, проводящееся в отделении гинекологии МНИОИ им. П.А. Герцена, включены 46 больных с рецидивами РЯ, из них у 41 пациентки выполнена оценка эффективности и безопасности применяемой схемы лечения, а у 4 больных, не завершивших полный объем терапии, определена только токсичность проведенных курсов (рис. 2).

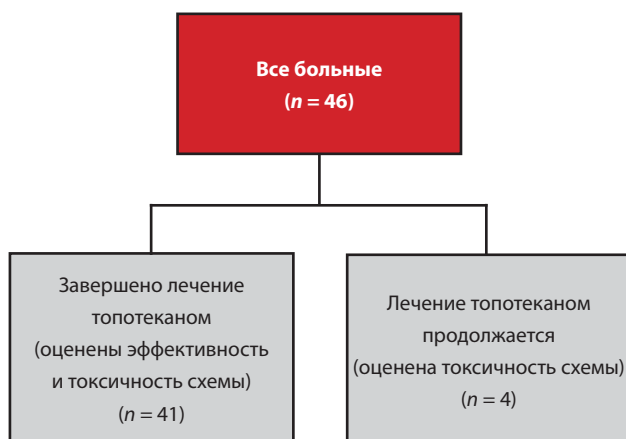


Рис. 2. Дизайн исследования

В 68,2% случаев имел место серозный гистотип опухоли, в 6,8% — эндометриоидная аденокарцинома, в 2,27% — смешанные опухоли (серозные с элементами светлоклеточных).

В качестве 2-й линии терапии исследуемый препарат был использован у 52,7%, 3-й и 4-й — у 28,2 и 13% больных соответственно. У 2 (4,3%) пациенток топотекан применяли как 5-ю и 8-ю линии лечения. Таким образом, более чем у половины больных перед использованием гикамтина было проведено > 2 линий терапии. Платинорезистентные формы обнаружены в 57,7%, платиночувствительные — в 42,18% наблюдений (рис. 3).

Распределение больных по уровню опухолевого маркера СА-125 перед началом проведения терапии топотеканом отражено на рис. 4.

С учетом полученных данных у 77,6% больных,

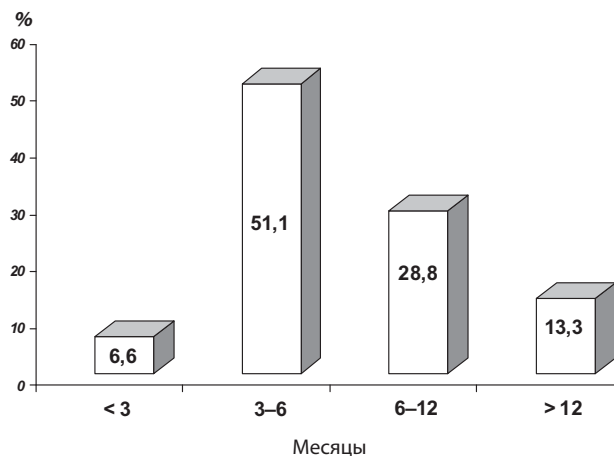


Рис. 3. Длительность TFI после окончания первичного лечения

включенных в исследование, уровень маркера до начала терапии топотеканом превышал 35 Ед/мл, из них у 8,7% (4 из 46) выявлены маркерные рецидивы с уровнем маркера от 71 до 140 Ед/мл. Таким образом, в остальных случаях лечение было начато по поводу клинически верифицированных процессов, причем у 63% (29 из 46) пациенток уровень маркера был < 70 Ед/мл. Полученные результаты еще раз свидетельствуют о необходимости проведения строгого маркерного мониторинга для раннего начала противорецидивного лечения, когда отсутствуют признаки наличия распространенного опухолевого процесса, опухолевой интоксикации и возрастает вероятность получения более высокого ответа на терапию у этих пациенток.

Медиана длительности TFI перед включением больных в исследование составила для платинорезистентной группы (первый TFI < 6 мес) 4 мес, для потенциально платиночувствительной когор-

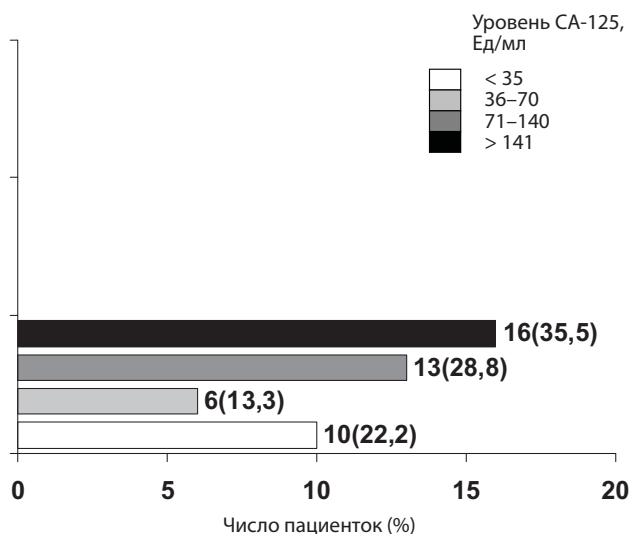


Рис. 4. Распределение пациенток по уровню СА-125 перед применением топотекана (гикамтин)

Таблица 3. Эффективность изучаемого режима

Показатель	Число больных			
	общее (n = 41)	платинорезистентные, TFI < 6 мес (n = 26)	потенциально платиночувствительные, TFI 6–12 мес (n = 9)	платиночувствительные, TFI > 12 мес (n = 6)
Ответ, n (%):				
общий	11 (26,8)	5 (19,2)	4 (44,5)	3 (50)
полный	6 (14,6)	—	3 (33,3)	3 (50)
частичный	4 (9,7)	4 (15,3)	1 (11,1)	—
Стабилизация заболевания, n (%)	3 (7,3)	1 (3,8)	1 (11,1)	—
Прогрессирование заболевания, n (%)	28 (68,3)	21 (80,7)	4 (44,4)	3 (50)
Длительность ответа, нед	39,3	17	33	67,8

ты (6–12 мес) — 7 мес, для платиночувствительной группы (> 12 мес) — 33 мес.

Результаты

В 41 случае оцененным больным (пациентки, у которых было завершено лечение топотеканом) проведено 173 (медиана — 4) курса терапии.

Общий ответ (сумма полного и частичного ответов) был достигнут в 26,8% (11 из 41) случаев для всей исследуемой группы больных, в то время как для платинорезистентных пациенток — в 19,2% (5 из 26), для потенциально платиночувствительных (6–12 мес) — в 44,5% (4 из 9), для чувствительных (> 12 мес) — в 50% (3 из 6) наблюдений. Распределение больных по уровням ответа на проведенное лечение представлено в табл. 3.

При анализе длительности времени до прогрессирования установлено, что в группах платинорезистентного и потенциально платиночувствительного РЯ показатели средних значений различались в 1,9 раза и составили 17 и 33 нед соответственно, в то время как для группы больных с первым TFI > 12 мес этот параметр был равен 67,8 нед. Полученные данные в очередной раз подтверждают тот факт, что на прогноз заболевания, а также на эффективность последующих линий терапии существенное влияние оказывает продолжительность первого TFI.

В отличие от классической 5-дневной схемы использования топотекана еженедельная схема отличается удовлетворительной толерантностью, отсутствием кумулятивной токсичности. Нейтропения III–IV степени обнаружена у 3 (7,3%), тромбоцитопения III–IV степени — у 2 (4,8%) пациенток. Случаев возникновения клинически значимой негематологической токсичности не зафиксировано (рис. 5, табл. 4).

Предварительный анализ безопасности и токсичности данного режима введения топотекана продемонстрировал отсутствие влияния его на качество жизни, удобство введения, возможность использования в амбулаторных условиях.

При анализе кумулятивной выживаемости с момента начала проведения первичного комбинированного лечения (рис. 6) медиана составила 57 мес, что свидетельствует об адекватности применения данной тактики в отношении достаточно тяжелого контингента больных.

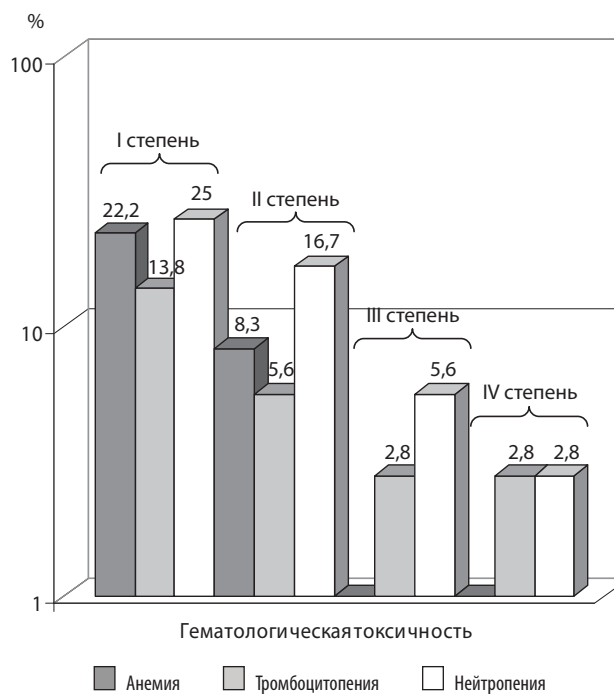


Рис. 5. Гематологическая токсичность еженедельного режима топотекана

Таблица 4. Негематологическая токсичность (%) еженедельного режима топотекана

Показатель	Степень токсичности			
	I	II	III	IV
Тошнота/рвота	19,4	5	—	—
Диарея	8,3	—	—	—
Стоматит	5,6	—	—	—
Слабость	13,8	5,6	—	—
Почечная токсичность	—	2,8	—	—
Печеночная токсичность	2,8	—	—	—

При проведении настоящего исследования выявлены следующие преимущества еженедельного режима введения топотекана:

удлинение PFI для последующей платиновой реиндукции;

- равноценная эффективность еженедельной и классической схем;
- увеличение общей выживаемости;
- минимизация проявлений токсичности, связанных с терапией;
- отсутствие необходимости в применении дорогостоящей сопроводительной терапии;
- возможность амбулаторного проведения терапии;
- сохранение качества жизни.

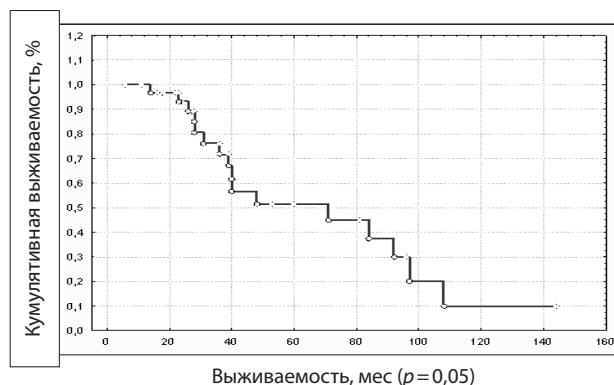


Рис. 6. Характеристика кумулятивной выживаемости с момента начала первичного комбинированного лечения (медиана)

Заключение

В настоящее время диссеминированный РЯ относят к категории хронических заболеваний, при лечении которых один вид терапии дополняет другой. При наличии рецидивирующих процессов требуется периодическая замена схем лечения. Выбор цитостатиков достаточно широк, однако в каждом конкретном случае тактика основывается на сочетании множества прогностических и предикторных факторов с учетом возможных проявлений токсичности после проведенного лечения и профиля предполагаемой терапии. Топотекан (гикамтин) достаточно хорошо зарекомендовал себя при использовании в качестве препарата 2-й и последующих линий терапии рецидивов РЯ для осуществления платиновой реиндукции.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2008 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий, 2010; с. 130–1.
2. Hennessy B.T., Coleman R.L., Markman M. Ovarian cancer. Lancet 2009;374:1371–82.
3. Safra T., Menczer J., Bernstein R., Shpigel S. Efficacy and toxicity of weekly topotecan in recurrent epithelial ovarian and primary peritoneal cancer. Gynecol Oncol 2007;105:205–10.
4. Ozols R.F., Rubin S.C., Thomas G. Epithelial ovarian cancer. In: Principles and practice of gynecologic oncology. Hoskins W.J., Perez C.A., Young R.C. eds. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005; p. 919–22.
5. Pujade-Lauraine E., Paraiso D., Cure H. Predicting the effectiveness of chemotherapy (CX) in patients with recurrent ovarian

- cancer (ROC): a GINECO study. Proc Am Soc Clin Oncol 2002;21:abstr 829.
6. Marcman M., Marcman J., Webster K. Duration of response to second-line, platinum-based chemotherapy for ovarian cancer: implications for patient management and clinical trial design. J Clin Oncol 2004;22:3120–5.
7. Hertzberg R.P., Caranfa M.J., Hecht S.M. On mechanism of topoisomerase I inhibition by camptotecine: evidence for binding to an enzyme-DNA complex. Biochemistry 1989;28:4629–38.
8. Clements M.K., Jones C.B., Cumming M., Daoud S.S. Antiangiogenic potential of camptotecine and topotecan. Cancer Chemother Pharmacol 1999;44:411–6.
9. 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;19:3312–22.
10. Marcman M., Hall J. Phase II trial of

- weekly single-agent paclitaxel in platinum paclitaxel-refractory ovarian cancer. J Clin Oncol 2002;20:2365–9.
11. Bence A., Mattingly C. Evaluation of topotecan cytotoxicity and topoisomerase I levels in non-small cell lung cancer cells. Proc Am Assoc Cancer Res 2002;43:247; abstr 1227.
12. Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. Cancer statistics, 2006. CA Cancer J Clin 2006;56:106–30.
13. Bristow R.E., Tomacruz R.S., Armstrong D.K. et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. J Clin Oncol 2002;20:1248–59.
14. Blackledge G., Lawton F., Redman C., Kelly K. Response of patients in phase II studies of chemotherapy in ovarian cancer: implications for patient treatment and the design of phase II trials. Br J Cancer 1989;59:1989.