

ЭВОЛЮЦИЯ ХИМИОТЕРАПИИ ПЕРВИЧНОГО РАКА ЯИЧНИКОВ ПО ДАННЫМ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПАКЛИТАКСЕЛА

Е.В. Артамонова, Л.В. Манзюк, И.В. Паниченко

ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

В статье представлены данные клинических исследований по использованию различных комбинаций паклитаксела в лечении первичного рака яичника.

Ключевые слова: рак яичников, паклитаксел, клинические исследования.

EVOLUTION OF PRIMARY OVARIAN CANCER CHEMOTHERAPY ACCORDING TO CLINICAL TRIAL DATA OF PACLITAXEL

E.V. Artamonova, L.V. Manziuk, I.V. Panichenko

Federal State Budgetary Institution — Russian Oncological Scientific Center named after N.N. Blokhin of the Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The article presents the clinical trial data on the use of different combinations of Paclitaxel in the treatment of primary ovarian cancer.

Key words: ovarian cancer, Paclitaxel, clinical trials (studies).

Рак яичников (РЯ) занимает восьмое место в структуре заболеваемости и седьмое место в структуре смертности от злокачественных новообразований у женщин [1]. В мире ежегодно этот диагноз ставят 225 500 пациенткам, из них 100 300 новых случаев приходится на развитые страны; 140 200 больных ежегодно погибает. В России по заболеваемости и смертности РЯ занимает в последние годы седьмое и четвертое-пятое места соответственно [2]; за последние пять лет прирост заболеваемости составил 5,1%, пятилетняя выживаемость не превышает 35–46%.

Прежде чем говорить о применении паклитаксела при раке яичников, отметим, что при обсуждении вопросов, связанных с лекарственным лечением солидных опухолей любой локализации, мы привыкли оперировать понятиями «неoadьювантная» и «адьювантная» химиотерапия, а также, в случае прогрессирования, первая, вторая (и так далее) линии системного лечения. Такая терминология оказалась не совсем применима к раку яичников, который отличается целым рядом клинических и биологических особенностей. Эти особенности включают:

- исходное выявление распространенных стадий (65–75% новых случаев относятся к III–IV стадиям заболевания);
- преимущественно интраперитонеальную диссеминацию и асцит (55–60%);

- низкий риск гематогенного метастазирования (2–3%);

- высокую химиочувствительность (60–90% частичных и 20–40% полных регрессий).

Для выбора тактики лечения, с учетом этих особенностей, рак яичников (РЯ) целесообразно разделить на две подгруппы: **первичный (впервые выявленный) РЯ и рецидивы рака яичников**, а основные методы лечения (максимально агрессивную циторедукцию и химиотерапию на основе производных платины) рассматривать именно в контексте этих двух клинических ситуаций. При этом основной подход в отношении впервые выявленного РЯ заключается в рациональном сочетании операции и химиотерапии, так как только при IA стадии с низким риском рецидива (G1) можно ограничиться одной хирургией. При рецидивах РЯ выбор тактики лечения принципиально зависит от определения платиночувствительности или платинорезистентности, а не от того, какую линию ХТ планируется проводить.

Ранние клинические исследования паклитаксела при раке яичников

Длительное время наиболее активной схемой ХТ РЯ считалась комбинация СР (цисплатин+циклофосфан). Появление таксанов (в первую очередь, паклитаксела), характеризующихся уникальным

механизмом действия, изменило сложившуюся практику. Уже самые первые клинические исследования фазы II выявили высокую противоопухолевую активность паклитаксела при раке яичников [3], таблица 1. Наиболее впечатляющими были результаты Jon Hopkins Group: эффект зарегистрирован у 12 из 41 больной [4]. Основным проявлением токсичности была лейкопения, которая требовала уменьшения дозы с 250 мг/м² до 110 мг/м² и становилась все более дозозимитирующей от курса к курсу. Сходные данные получены GOG [5] и Alb. Einstein Group [6].

Первоначально паклитаксел рассматривался как препарат второй линии, дающий в монорежиме достаточно высокую частоту объективного эффекта у платинорезистентных больных (до 20–30% регрессий продолжительностью от трех до шести месяцев). В рандомизированном Евро-Канадском исследовании фазы III сравнили две дозы паклитаксела — 135 мг/м² и 175 мг/м² и два режима его введения — трехчасовую и 24-часовую инфузию у 382 больных РЯ, ранее леченных цисплатином [7], таблица 2.

Общая эффективность существенно не зависела от дозы и длительности введения (p>0,05),

однако время до прогрессирования болезни при дозе 175 мг/м² в режиме трехчасовой инфузии (группа В) оказалось достоверно большим (19 нед.), чем в группах А, С и Д (по 14 нед., p<0,05). Более длительные 24-часовые инфузии ассоциировались с более выраженной нейтропенией, по сравнению с трехчасовыми (74% и 17% соответственно, p<0,0001).

Таким образом, оптимальным при раке яичников было признано применение паклитаксела в дозе 175 мг/м² в виде трехчасовой инфузии один раз в три недели. В связи с тем, что препарат в основном инактивируется в печени и выводится с желчью, при нарушении функции печени его доза должна быть уменьшена до 135 мг/м² и ниже (75–50 мг/м²) [8]. Почками выводится менее 10% паклитаксела, поэтому указаний на необходимость снижения дозы при почечной недостаточности нет [9].

Результаты последующих исследований паклитаксела в монорежиме у платинорезистентных больных представлены в таблице 3. Эффективность лечения колебалась от 13 до 38%, медиана выживаемости — от 9,6 до 13,2 мес. (табл. 3).

Таблица 1

Результаты фазы II клинических испытаний паклитаксела при РЯ

| Исследование | Число б-х | Доза мг/м ² | Длительн. инфузии, часы | Эффект % | Полная регресс. % | Частич. регресс. % |
|-------------------|-----------|------------------------|-------------------------|----------|-------------------|--------------------|
| Jon Hopkins [4] | 41 | 110–250 | 24 | 29,5 | 2,5 | 27 |
| GOG [5] | 40 | 175 | 24 | 36,0 | 12,0 | 24 |
| Alb. Einstein [6] | 29 | 250 | 24 | 10,0 | 3,0 | 7 |

Таблица 2

Дизайн и результаты Евро-Канадского исследования, сравнивающего две дозы и два режима введения паклитаксела при диссеминированном раке яичников

| Длительность инфузии | Дозы паклитаксела | Эффект, % | Медиана ВДП нед. |
|----------------------|-------------------------|-----------|------------------|
| 24-часовая | А 175 мг/м ² | 20% | 14 |
| | С 135 мг/м ² | 20% | 14 |
| 3-часовая | В 175 мг/м ² | 17% | 19 |
| | Д 135 мг/м ² | 17% | 14 |

Таблица 3

Эффективность паклитаксела при платинорезистентном РЯ

| Автор | Доза мг/м ² /3 ч | Число больных | Общий ответ, % |
|-------------------------------|-----------------------------|---------------|----------------|
| Ter Bokkel Huinink, 1997 [10] | 175 | 114 | 13 |
| Pectasides, 1998 [11] | 175 | 41 | 17 |
| Trope, 1998 [12] | 175 | 112 | 28 |
| Bolis, 1999 [13] | 175 | 41 | 17 |

Паклитаксел в лечении первичного рака яичников

Следующим этапом клинических исследований было изучение паклитаксела в комбинированной химиотерапии первой линии у больных распространенным раком яичников. Предварительно в эксперименте было установлено значение последовательности введения цитостатиков: инфузия паклитаксела должна проводиться перед цисплатином [14]. Это объясняется тем, что производные платины увеличивают число клеток в S-фазе, и последующее введение паклитаксела, действующего в G2/M фазе, оказывается неэффективным. Кроме того, введение цисплатина перед паклитакселом увеличивает токсичность последнего за счет уменьшения его плазменного клиренса. Возможно, это связано с модулирующим действием цисплатина на ферменты цитохрома P-450 [15, 16].

Результаты четырех рандомизированных международных исследований, сравнивающих комбинацию паклитаксел+цисплатин (ТР) со стандартным на тот момент режимом циклофосфан+цисплатин (СР), представлены в таблице 4. В исследовании GOG-111 [17]

386 больных раком яичников III–IV стадии после субоптимальных циторедуктивных операций получили по шесть циклов полихимиотерапии в режимах ТР (паклитаксел — 135 мг/м² 24 ч + цисплатин 75 мг/м²) или СР (циклофосфан 750 мг/м² + цисплатин 75 мг/м²). Продемонстрировано значительное преимущество схемы ТР перед режимом СР как по непосредственным, так и по отдаленным результатам: общая эффективность составила 73% и 60%, медиана времени до прогрессирования — 18 мес. и 13 мес., медиана выживаемости — 38 мес. и 24 мес. соответственно (табл. 4).

В исследовании OV-10 [18] получены аналогичные результаты, подтвердившие преимущество комбинации паклитаксел+цисплатин в качестве первой линии химиотерапии, после чего этот режим был широко внедрен в клиническую практику.

Следующее исследование (GOG-132) [19] было направлено на оценку роли каждого из цитостатиков и сравнивало схему ТР с монохимиотерапией паклитакселом и цисплатином («3 рукава»). Полученные данные не выявили каких-либо существенных различий между сравниваемыми группами. Дальнейший

Таблица 4

Результаты рандомизированных исследований паклитакселсодержащих комбинаций при раке яичников

| Исследование | Кол-во б-х | Режим (мг/м ²) | Общий эффект (%) | ПР (%) | Время до прогр. (мес.) | МВ (%) |
|--------------|------------|---|------------------|-------------|------------------------|----------------------|
| GOG-111 [17] | 386 | СР (750/75) ТР (135–24ч/75) | 60 73 | 31 53 | 13,0 18,0 | 24,0 38,0 |
| OV-10 [18] | 680 | СР (750/75) ТР (135–200–3ч/75) | 67 78 | 36 50 | 11,5 15,5 | 25,8 35,6 |
| GOG-132 [19] | 614 | Р (100) Т (200–24ч) ТР (135–24ч/75) | 67 46 67 | — — — | 16,4 11,4 14,1 | 30,2 26,0 26,6 |
| ICON 3 [20] | 2074 | САР или Сб ТСб (175–3ч/AUC6) | — — | — — | 16,1 17,3 | 36,0 38,7 |

МВ — медиана выживаемости, ПР — полная регрессия.

Таблица 5

Сравнение комбинаций паклитаксел/цисплатин и паклитаксел/карбоплатин в I линии химиотерапии РЯ

| Исследование | Стадии | N | Режим (мг/м ²) | Общий эффект (%) | Время до прогр. (мес.) |
|-------------------|---------------------|-----|--|------------------|------------------------|
| Dutch/Danish [21] | IIВ–IV | 208 | ТР (175–3ч/75) ТСб (175–3ч/AUC5) | 73 71 | 16 16 |
| AGO [22] | IIВ–IV | 798 | ТР (185–3ч/75) ТСб (185–3ч/AUC6) | 80 68 | 17,2 19,1 |
| GOG 158 [23] | оптимальная ст. III | 840 | ТР (135–24ч/75) ТСб (175–3ч/AUC7,5) | н/о н/о | 19,4 20,7 |

анализ показал, что при прогрессировании в последующих линиях лечения пациентки получали перекрестные препараты. Это, по-видимому, и привело к одинаковым отдаленным результатам.

В международном исследовании ICON-3 [20], включающем 2000 больных, сравнили три режима химиотерапии: паклитаксел 175 мг/м² + карбоплатин АУС 6; один карбоплатин АУС 6 и комбинацию САР (цисплатин 50 мг/м² + доксорубин 50 мг/м² + циклофосфамид 500 мг/м²). Медиана времени до прогрессирования и общая выживаемость оказались примерно одинаковыми (16,2 — 17,7 и 36 — 38 мес. соответственно) (табл. 4). Однако, как и в предыдущем исследовании, более 30% пациенток с прогрессированием на фоне химиотерапии карбоплатином или САР, в дальнейшем получали паклитаксел, что могло сказаться на выравнивании показателей в сравниваемых группах.

Учитывая нефро-, ото- и нейротоксичность цисплатина, очередным этапом работы стала оценка возможностей замещения цисплатина на карбоплатин в комбинации с паклитакселом. В трех международных рандомизированных исследованиях (GOG 158, Немецко-Австрийской группы AGO и Датско-Голландской группы) было проведено сравнение режимов паклитаксел+цисплатин и паклитаксел + карбоплатин в первой линии химиотерапии больных раком яичников (табл. 5). Во всех трех исследованиях оба режима продемонстрировали равную эффективность как по непосредственным, так и по отдаленным результатам при значительно более высокой токсичности комбинации с цисплатином.

Таким образом, было доказано, что режим *паклитаксел/цисплатин превосходит циклофосфан/цисплатин по эффективности, а комбинации с карбоплатином примерно равны комбинациям с цисплатином, но менее токсичны.*

Альтернативные режимы с таксанами

В рандомизированном исследовании фазы III SCOTROC [24] оценили возможность применения доцетаксела при первичном раке яичников, сравнив комбинацию доцетаксел/карбоплатин (75 мг/м²/АУС5) со стандартным режимом паклитаксел /карбоплатин (175 мг/м²/АУС5). Включено 1077 пациенток с Ic-IV стадией заболевания (все — после оперативного лечения), которым при отсутствии прогрессирования или неприемлемой токсичности проводили по шесть циклов комбинированной химиотерапии. Больных с неполной первичной циторедукцией повторно оперировали между третьим и четвертым курсами ХТ, у больных с эффектом и сохраняющимся после шесть курсов повышенным уровнем СА 125 лечение дополняли тремя циклами карбоплатина АУС7.

Различий в эффективности двух таксанов, включая выживаемость без прогрессирования (ВБП), общую выживаемость (ОВ) и частоту объективного ответа при раке яичников не выявлено (табл. 6). Доцетаксел ассоциировался с достоверно более высокой частотой нейтропении 3–4 степени, паклитаксел — с развитием нейропатии 2–4 степени (табл. 7).

Оптимизация химиотерапии первичного РЯ: нужно ли увеличивать число курсов, добавлять третий цитостатик или последовательно использовать различные препараты?

Попытки улучшить результаты лечения за счет увеличения общего числа курсов не дали ожидаемых результатов. В исследовании GOG-114 [25] сравнили стандартный режим ТР с более интенсивным: два курса карбоплатина АУС 9, затем шесть курсов паклитаксела 135 мг/м² инфузия 24 ч + цисплатин внутривенно 100 мг/м². Стандартный

Таблица 6

Результаты исследования SCOTROC
(сравнение паклитаксела и доцетаксела при РЯ)

| Эффективность, % | Доцет/Карб n = 300 | Паклит/Карб n = 296 | HR; 95% ДИ; P |
|-------------------|-----------------------|------------------------|---|
| Медиана ВБП, мес. | 15,0 | 14,8 | HR 0,97; 95% ДИ 0,83-1,13 P=0,707 |
| 2-летняя ОВ, % | 64,2 | 68,9 | HR 1,13; 95% ДИ 0,92-1,39 P=0,238 |
| Объективный ответ | 58,7% | 59,5% | P=0,868 |

Опухоли придатков матки

режим несколько уступал по медиане времени до прогрессирования, однако общая выживаемость оказалась одинаковой.

Еще одним направлением исследований стала оценка целесообразности добавления третьего препарата к комбинации паклитаксел/карбоплатин, а также последовательного применения различных дублетов или консолидации эффекта цитостатиком с другим механизмом действия. В рандомизированном исследовании фазы III GOG0182-ICON5 сравнили стандартную комбинацию паклитаксел/карбоплатин х 8 циклов (контроль) с триплетами или последовательным применением различных дублетов в лечении первичного рака яичников [26]. Используются следующие стратегии химиотерапии:

- Паклитаксел/карбоплатин х 8 циклов (контроль).
- Паклитаксел/карбоплатин/гемцитабин х 8.
- Паклитаксел/карбоплатин/ х 8 + PLD (цикл 1, 3, 5, 7).
- Топотекан/карбоплатин х 4 → паклитаксел/карбоплатин х 4.
- Гемцитабин/карбоплатин х 4 → паклитаксел/карбоплатин х 4.

*PLD — пегилированный липосомальный доксорубицин.

Каких-либо различий в выживаемости без прогрессирования или общей выживаемости между группами не выявлено (рис. 1).

В других исследованиях по сравнению стандартного режима паклитаксел/карбоплатин с трехкомпонентными комбинациями или последовательным использованием различных препаратов получены аналогичные данные (табл. 8).

Таким образом, в результате многочисленных исследований, проведенных за последние 15 лет, **комбинация паклитаксел 175 мг/м² + карбоплатин AUC 5–7 один раз в три недели, всего 6(8) циклов, была признана «золотым стандартом» химиотерапии рака яичников.**

Роль и место хирургического этапа в лечении распространенного РЯ

Основой успешного лечения первичного рака яичников служит полная циторедукция с использованием, как указывают некоторые исследователи, максимально агрессивной или экстенсивной хирургической тактики, которая дополняется адъювантной химиотерапией комбинацией производного платины с таксаном. В случае первично-оперативных

Таблица 7

Токсичность в исследовании SCOTROC

| Токсичность, % | Паклитаксел/Карб n = 296 | Доцетаксел/Карб n = 300 | P |
|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|---------|
| Гематологическая (3–4 ст.) | | | |
| Нейтропения | 84 | 94 | < 0.001 |
| Тромбоцитопения | 10 | 9 | 0.595 |
| Анемия | 8 | 11 | 0.112 |
| Нейропатия (2–4 ст.) | 30 | 11 | < 0.001 |

Таблица 8

Исследования трехкомпонентных и последовательных режимов химиотерапии РЯ

| Исследование | Контроль | Эксперимент | N | Выигрыш |
|---------------------------|----------|-------------------------------|------|---------|
| AGO/GINECO [27] | PC | PC эпирубицин | 1282 | NS |
| NSGO/EORTC NCIC/CTG [28] | PC | PC эпирубицин | 888 | NS |
| Scarfone G [29, 30] | PC | PC топотекан | 326 | NS |
| AGO/GINECO [31] | PC | PC → консолидация топотеканом | 1308 | NS |
| AGO/GINECO NSGO [32] | PC | PC гемцитабин | 1742 | NS |
| NCIC/CTG EORTC/GEICO [33] | PC | Цисплатин/топотекан → PC | 819 | NS |

PC — Паклитаксел/карбоплатин.

NS (not significant) — различия статистически не значимы.

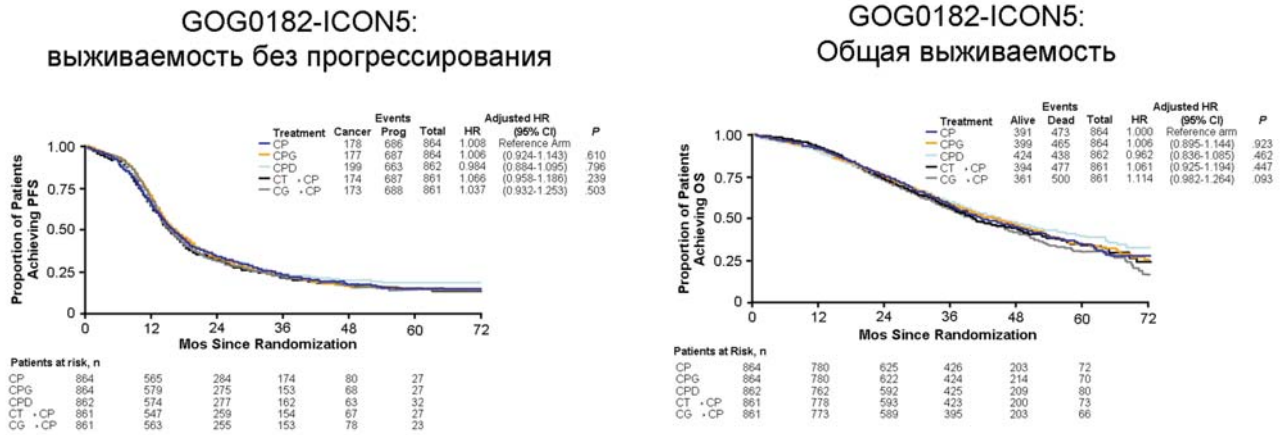


Рис. 1. Выживаемость без прогрессирования (А) и общая выживаемость (В) больных РЯ в исследовании GOG0182-ICON5

стадий заболевания последовательность очевидна (операция, затем адъювантная ХТ паклитаксел 175 мг/м² и карбоплатин АUC-6 каждые три недели), а вот распространенный рак яичников (как правило, речь идет о IIIc-IV стадиях) остается предметом научных исследований.

Так, Vergote I с соавт. [34] сообщили о результатах лечения 718 больных с гистологически подтвержденным раком яичников IIIc-IV стадии, которые были рандомизированы:

- на группу первичной операции с последующей ХТ (три цикла паклитаксел/карбоплатин — РС), затем интервальной циторедукцией и еще тремя курсами ХТ;
- и группу неoadъювантной ХТ (три цикла РС) с последующей интервальной циторедукцией и еще

тремя циклами ХТ (дизайн исследования представлен на рис. 2).

Результаты лечения в группе первичной операции и группе неoadъювантной химиотерапии (НАХТ) были одинаковыми: медиана PFS составила 12 месяцев vs 12 месяцев, (HR=1.01, 95% ДИ (доверительный интервал) 0.89-1.15); медиана ОВ — 29 месяцев vs 30 месяцев, (HR=0.98, 95% ДИ 0.85-1.14), а вот переносимость хирургического этапа была различной (табл. 9).

С учетом агрессивной хирургической тактики частота операционных осложнений, включая кровотечения 3–4 степени, 28-дневную летальность, п/о лихорадку 3–4 степени, фистулы и венозные тромбозы, была меньше при проведении НАХТ.

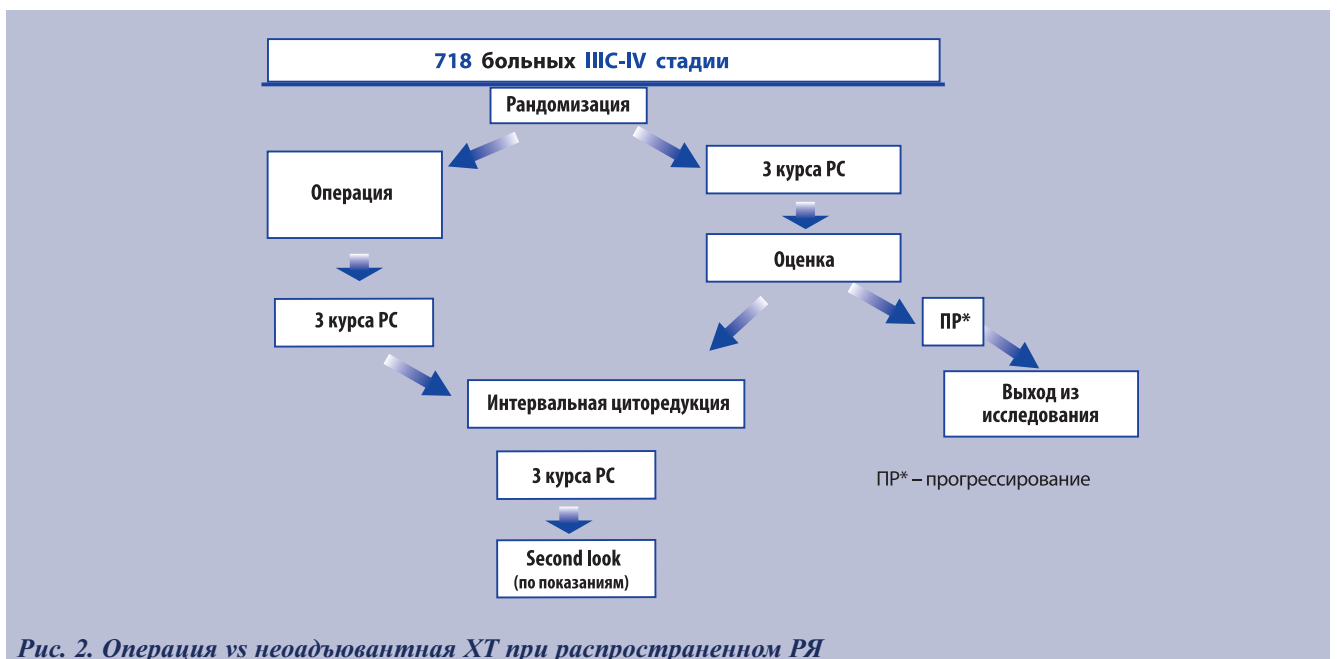


Рис. 2. Операция vs неoadъювантная ХТ при распространенном РЯ

Многофакторный анализ показал, что общее состояние, степень злокачественности и лечебная группа не влияли на клинический исход. Показатели выживаемости были достоверно связаны с выполнением оптимальной циторедукции, гистологией, исходным объемом поражения, стадией, а также, что очень интересно, со страной. В этом международном исследовании принимали участие центры из девяти стран, и оказалось, что в Аргентине, Нидерландах и Швеции лучшие клинические исходы обеспечивала неoadъювантная ХТ, тогда как в Италии, Испании и Канаде отмечено преимущество первоначальной циторедукции. Так как химиотерапевтическая часть была одинаковой, это можно объяснить особенностями хирургической техники, что лишней раз подчеркивает роль хирургии в лечении распространенного рака яичников.

Кроме того, значение **сверхрасширенных «ультрарадикальных» хирургических вмешательств у больных ПС стадией РЯ** оценили в Кохрановском анализе, представленном в 2011 г. [35]. Проанализированы результаты лечения женщин, подвергшихся экстенсивной операции, в сравнении с обычным хирургическим вмешательством (n=194). Многофакторный анализ, включавший различные факторы прогноза, продемонстрировал преимущества в безрецидивной выживаемости (БРВ) в группе сверхрасширенных операций, хотя эти различия не достигли статистической значимости (HR=0.64, 95% ДИ 0.40–1.04). В подгруппе с карциноматозом брюшины (n=144) *выполнение экстенсивных ультрарадикальных операций приводило к достоверному увеличению БРВ* по сравнению со стандартным объемом операции (HR=0.64, 95% ДИ 0.41–0.98; сведения, касающиеся ОВ, не представлены).

Совершенствование стандартных химиотерапевтических подходов: еженедельный (dose-dense) режим введения паклитаксела

В недавно проведенных исследованиях фазы III подтверждено значение дозоинтенсивного (еженедельного) режима введения паклитаксела и интраперитонеальной химиотерапии для улучшения результатов лечения рака яичников [36]. Вопросы, касающиеся интраперитонеальной ХТ, требуют отдельного обсуждения; в связи с ограниченным объемом публикации в данном обзоре этот подход мы не рассматриваем, а ограничимся только еженедельными введениями паклитаксела.

Основой для изучения такого режима стали экспериментальные данные о его преимуществах и возможной эффективности в том числе у больных с резистентностью к платине и стандартным введениями паклитаксела один раз в три недели [37]. Несмотря на то, что оптимальная дозировка препарата так и не была определена, активность паклитаксела в дозах 60–100 мг/м²/неделю была подтверждена в нескольких программах фазы II, в которых препарат применялся во второй линии лечения как в монорежиме [38, 39], так и в составе лекарственных комбинаций [40].

В японском рандомизированном исследовании фазы III JGOG 3016 сравнили стандартный и дозоинтенсивный (еженедельный) паклитаксел в комбинации с карбоплатином у больных с II–IV стадиями рака яичников [41]. Контрольная группа получала стандартную терапию (паклитаксел 180 мг/м² + карбоплатин АUC6 каждые три недели x 6–9 циклов); основная — паклитаксел 80 мг/м² еженедельно + карбоплатин АUC6 каждые три недели x 6–9 циклов. Несмотря на то, что dose-dense паклитаксел

Таблица 9

Частота операционных осложнений в группах первичной операции и неoadъювантной химиотерапии

| Операционные осложнения | Первичная операция n = 336 | НАХТ → операция n= 334 |
|---------------------------|----------------------------|------------------------|
| П/о летальность (<28 дн.) | 2,7% | 0,6% |
| П/о лихорадка Gr 3-4 | 8% | 2% |
| Фистула (ЖКТ/мочев.) | 1,2% / 0,3% | 0,3% / 0,6% |
| Время операции мин. | 180 | 180 |
| Гемотрансфузии | 51% | 53% |
| Кровотечения Gr 3-4 | 7% | 1% |
| Венозные тромбозы Gr 3-4 | 2,4% | 0,3% |

ассоциировался с большей гематологической токсичностью, и меньшее число пациенток завершили запланированную терапию, показатели выживаемости в экспериментальной группе были достоверно лучше (рис. 2). Медиана ВБП составила 17,2 месяцев для обычного и 28 месяцев для еженедельного режима ($p=0.015$; HR 0.714; 95% ДИ 0.581–0.879), трехлетняя общая выживаемость составила 65,1% и 72,1% соответственно ($p=0.03$; HR 0.75; 95% ДИ 0.57–0.98) (рис. 3).

На ежегодном конгрессе ASCO 2012 года были представлены обновленные данные исследования JGOG 3016 с медианой наблюдения 6,4 года [42]. Медиана общей выживаемости по-прежнему не достигнута, пятилетняя общая выживаемость в группе dose-dense терапии была достоверно выше по сравнению с обычным дозированием (58,6% vs 51,0%; $p=0.0448$; HR 0.79; 95% ДИ 0.63–0.99).

Новые направления терапии: бевацизумаб в комбинации с паклитакселом/карбоплатином при впервые выявленном раке яичников

Основой для интеграции бевацизумаба в режимы лечения распространенного РЯ послужили многочисленные исследования фазы II, а также завершенные и продолжающиеся исследования фазы III. В представленное в 2010 году рандомизированное исследование фазы III GOG 218 [43] были включены 1872 пациентки с первичным РЯ, которым после выполнения операции проводили один из трех видов лечения:

1) стандартная ХТ (шесть циклов ХТ паклитаксел 175 мг/м² + карбоплатин АUC-6 каждые три недели);

2) стандартная ХТ + бевацизумаб только одновременно с ХТ (шесть циклов ХТ паклитаксел

175 мг/м² + карбоплатин АUC-6 + бевацизумаб 15 мг/кг каждые три недели, по окончании шести циклов ХТ бевацизумаб прекращали и вводили плацебо);

3) стандартная ХТ с бевацизумабом, который затем продолжали до прогрессирования в качестве поддержки (шесть циклов паклитаксел 175 мг/м² + карбоплатин АUC-6 каждые три недели + бевацизумаб 15 мг/кг каждые три недели, по окончании шести циклов ХТ продолжали поддерживающую терапию бевацизумабом еще 16 циклов, т.е. всего бевацизумаб вводили 15 месяцев).

Медиана выживаемости без прогрессирования в группе с продолжением «поддерживающей» терапии бевацизумабом была достоверно больше, чем у тех больных, которым бевацизумаб прекращали вместе с ХТ или не вводили вовсе (14,1 мес.; 11,2 мес. и 10,3 мес. в третьей, второй и первой группах соответственно, $p<0.0001$), однако это не влияло на общую выживаемость, которая была одинаковой [44].

В 2011 г. были доложены обновленные результаты рандомизированного исследования фазы III ICON7, в котором оценили роль добавления бевацизумаба к стандартной химиотерапии первичного рака яичников [45, 46]. В исследование включены 1528 женщин с I-IIA стадиями (с неблагоприятным прогнозом) или IIB-IV стадиями рака яичников, которые получили шесть курсов стандартной ХТ по схеме паклитаксел 175 мг/м² + карбоплатин АUC-6 или ту же самую ХТ в комбинации с бевацизумабом (препарат использовался в меньшей, по сравнению с предыдущим исследованием, дозе — 7,5 мг/кг один раз в три недели). По окончании ХТ бевацизумаб во второй группе продолжали суммарно в течение одного года.

Показано, что добавление бевацизумаба к ХТ с последующей «поддерживающей» терапией бевацизумабом достоверно увеличивало медиану PFS

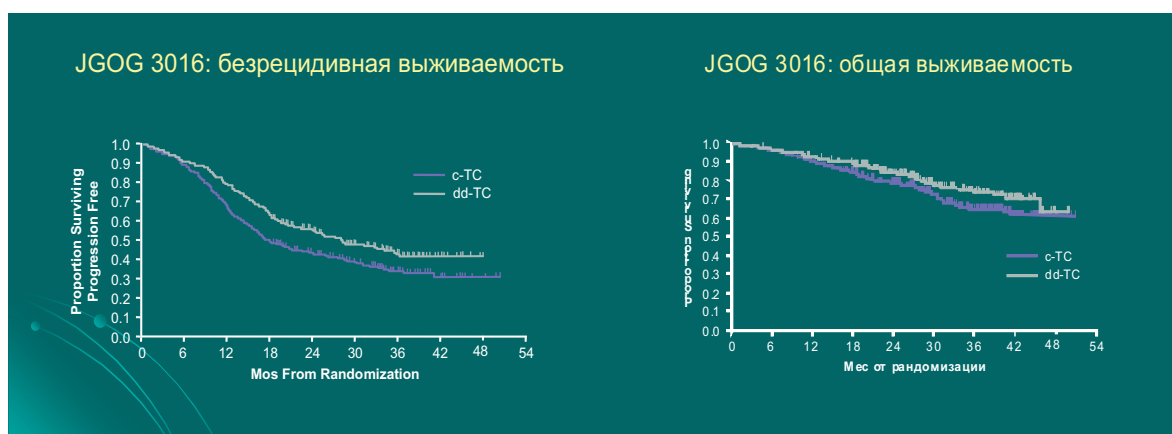


Рис. 3. Результаты сравнения обычного и dose-dense режимов ХТ (JGOG 3016)

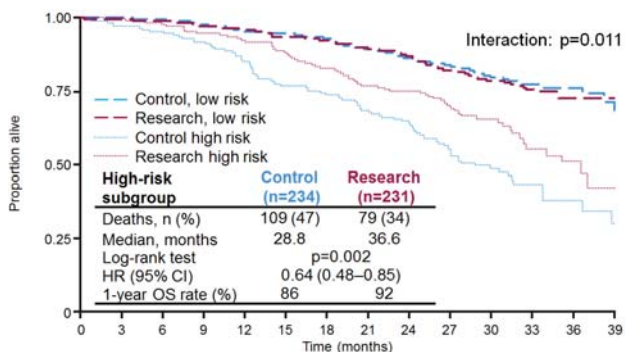


Рис. 4. ICON7: Различия в общей выживаемости в подгруппе с высоким риском рецидива

во всей группе с 17,4 мес. до 19,8 мес. ($p=0.039$), а в подгруппе высокого риска (остаточные опухоли более 1 см или IV стадия) с 10,5 мес. до 15,9 мес. ($p<0.001$). На настоящий момент медиана ОБ не достигнута, существенных различий в ОБ во всей популяции не отмечено, однако при выделении подгруппы с высоким риском прогрессирования (остаточные опухоли более 1 см или IV стадия) отмечено достоверное увеличение медианы общей выживаемости с 28,8 мес. до 36,6 мес. ($p=0.0002$) (рис. 4). Окончательные результаты исследования ожидаются к 2013 году.

Безопасность добавления бевацизумаба к еженедельным введениям паклитаксела оценили в представленном на ASCO 2012 года однорукавом исследовании OCTAVIA [47]. Включено 189 больных раком яичников со стадиями FIGO I-IIa высокого риска (Gr3/ светлоклеточный) или

Пб-IV после оперативного лечения (71% — оптимальная циторедукция). Режим ХТ: 6–8 циклов химиотерапии бевацизумаба 7,5 мг/кг один раз в три недели + паклитаксел 80 мг/м² еженедельно (1, 8, 15-й дни) + карбоплатин АУС6 каждые три недели, затем продолжение бевацизумаба суммарно в течение не менее одного года. Наиболее частыми нежелательными явлениями 3–4 степени была нейтропения (60%), анемия (8%), тромбоцитопения (7%). Специфическими побочными эффектами бевацизумаба третьей и более степени были гипертензия (4,2%), тромбоэмболия (6,3%), кровотечения (0,5%) и перфорации желудочно-кишечного тракта (0,5%). Авторы делают вывод о том, что добавление бевацизумаба к еженедельному паклитакселу хорошо переносится и не приводит к увеличению токсичности по сравнению со стандартным трех-недельным режимом дозирования, изученным в исследовании ICON7.

Таким образом, «золотым стандартом» химиотерапии первичного рака яичников по-прежнему остается комбинация паклитаксел 175 мг/м² + карбоплатин АУС6 каждые три недели — 6(8) циклов. Дополнительный выигрыш может дать режим еженедельного введения паклитаксела, а также включение бевацизумаба, особенно в подгруппе больных с высоким риском рецидива. Цель ведущихся и будущих клинических исследований — расширение арсенала активных лекарственных агентов за счет новых препаратов с молекулярно-нацеленным механизмом действия, а также изучение возможностей индивидуализации терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveillance/documents/document/acspc-027766.pdf> (GLOBOCAN 2008 (IARC) Section of Cancer Information (6/3/2011)). P. 3–7.
2. Злокачественные новообразования в России в 2009 году (заболеваемость и смертность) /Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2011.
3. Манзюк Л.В. Дозы и режимы введения таксела // Н.И. Переводчикова (ред.) Таксол в клинической практике. М.: Полина. 2001. С. 25–54.
4. McGuire W.P., Rowinsky E.K., Rosenchein N.B. et al. Taxol: a unique antineoplastic agent with significant activity in advanced ovarian epithelial neoplasm. *Ann.Int.Med.* 1989, 111: 273–279.
5. Einzig A.I., Wiernik P., Sasloff J. et al. Phase II study of taxol in patients with advanced ovarian cancer. // *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* 1990. 31. 1114.
6. Thigpen T., Blessing J., Ball H. et al. Phase II trial of taxol as a second-line therapy for ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. // *Proc. ASCO.* 1990. 9. 604.
7. Eisenhauer E.A., ter Bokkel Huinink W. et al. European-Canadian randomized trial of paclitaxel in relapsed ovarian cancer: high-dose versus low-dose and long versus short infusion. // *J.Clin.Oncol.* 1994. V. 12. P. 2654–2666.
8. Venook A.P., Egorin M., Brown T.D. et al. Paclitaxel (Taxol) in patients with liver dysfunction. (CALGB 9264). // *Proc. ASCO.* 1994. 13. 139, abst.350.

9. Ramanath R.K., Capozzoli M.G., Trump D.L. Escalating doses of weekly paclitaxel in combination with cisplatin: a phase I study in advanced malignances. // ASCO 1999. 18. abstr. 638.
10. Ten Bokkel Huinink W., Gore M., Carmichael C. et al. Topotecan versus paclitaxel for the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer. // J.Clin.Oncol. 1997. V. 15. P. 2183–93.
11. Pectasides D., Papadopoulou M., Vartbalitis J. et al. // Oncology. 1998. V. 55. P. 228–34.
12. Trope C., Hogberg T., Kaern J. et al. Long-term result from a phase II study of single agent paclitaxel (Taxol) in previously platinum treated patients with advanced ovarian cancer: the Nordic experience. // Ann. Oncol. 1998. V. 9. P. 1301–1307.
13. Bolis G., Parazzini F., Scarfone G. et al. Paclitaxel vs epidoxorubicin plus paclitaxel as second-line therapy for platinum-refractory and -resistant ovarian cancer. // Ginecol. Oncol., 1999, 72: 60–64.
14. Liebmann J.E., Fisher J., Teague D. et al. Sequence dependence of paclitaxel (Taxol) combined with cisplatin or alkylators in human cancer cells. Oncol. Res., 1994, 6: 25–31.
15. LeBlanc G.A., Sundseth S.S., Weber G.F., Waxman D.J. Platinum anticancer drugs modulate P-450 mRNA levels and differentially alter hepatic drug and steroid hormone metabolism in male and female rats. Cancer Res., 1992, 52: 54–57.
16. Monsarrat B., Alvinerie P., Wright M. et al. Hepatic metabolism and biliary excretion of taxol in rats and humans. Monogr. Nat. Cancer Inst., 1993, 15: 39–46.
17. McGuire W.P., Hoskins W.J., Brady M.P. et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with III and IV ovarian cancer. // N. Engl. J. Med. 1996. V. 334. P. 1–6.
18. Stuart G., Bertelsen K., Mangioni C. et al. Updated analysis shows a highly significant improved overall survival (OS) for cisplatin-paclitaxel as a first line treatment of advanced ovarian cancer: mature results of the EORTC-GCCG, NOCOVA, NC 1C CTG and Scottish Intergroup Trial. // Proc. ASCO. 1998. 17:361a. abs. 1394.
19. Muggia F., Brady M., Sutton G. et al. Phase III trial of cisplatin or paclitaxel versus their combination in suboptimal stage III and IV epithelial ovarian cancer. Gynecologic Oncology Group study # 132. // Proc. ASCO 1997; 16: 352a.
20. Colombo N. et al. Randomized trial of paclitaxel and carboplatin vs control arm of carboplatin or CAP: the trial international collaborative Ovarian Neoplasm Study (ICON 3). // Proc. ASCO. — 2000; 19:379a (abs. 1500).
21. DuBoi A., Richter B., Warm M. et al. Cisplatin/Paclitaxel vs Carboplatin/Paclitaxel as 1st-line treatment in ovarian cancer. // Proc. ASCO 1998; 17, 1395(abs.).
22. Neijt J.P., Hansen M., Hansen S.W. et al. Randomized phase III study in previously unrelated epithelial ovarian cancer FIGO stage IIB, IIC, III, IV comparing paclitaxel-cisplatin and paclitaxel-carboplatin. // Proc. ASCO 1997; 16:352a (abs. 1259).
23. Ozols R., Bundy B., Fowler J. et al. Randomized phase III study of cisplatin versus carboplatin in optimal stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. // Proc. ASCO. 1999; 18:356a.
24. Vasey P., Jayson G., Gordon A. et al. Phase III randomized trial of docetaxel–carboplatin versus paclitaxel–carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. J Natl Cancer Inst. 2004; 96:1682–1691.
25. Markman M., Bundy B., Benda J. et al. Randomized phase III study of intravenous cisplatin/paclitaxel versus moderately high dose carboplatin followed by i.v. paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in optimal residual cancer: an intergroup trial. Proc. ASCO; 1998; 17: 361a.
26. Bookman M.A., Brady M.F., McGuire W.P. et al. Evaluation of new platinum-based treatment regimens in advanced-stage ovarian cancer: a phase III trial of the Gynecologic Cancer InterGroup. J Clin Oncol. 2009; 27: 1419–1425.
27. Du Bois A., Weber B., Rochon J., et al. Addition of epirubicin as a third drug to carboplatin-paclitaxel in first-line treatment of advanced ovarian cancer: a prospectively randomized gynecologic cancer intergroup trial by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group and the Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens. J Clin Oncol 2006; 24: 1127–1135.
28. Kristensen G., Vergote I., Stuart G., et al. First-line treatment of ovarian cancer FIGO stages IIB-IV with paclitaxel/epirubicin/carboplatin (TEC) vs. paclitaxel/carboplatin (TC): interim results of an NSGO-EORTC-NCIC CTG Gynecological Cancer Intergroup phase III trial. ASCO 2002; Abstract 805.
29. Scarfone G., Bolis F., Parazzini F. et al. A multicenter, randomized phase III study of paclitaxel/carboplatin (PC) versus topotecan/paclitaxel/carboplatin (TPC) in patients with stage III (residual tumor > 1 CM-RT) and IV ovarian cancer (OC). // ASCO 2003; 22: 450 (abs. 1807).
30. Scarfone G., Scambia G., Raspagliesi F., et al. A multicenter, randomized, phase III study comparing paclitaxel/carboplatin (PC) versus topotecan/paclitaxel/carboplatin (TPC) in patients with stage III (residual tumor >1 cm after primary surgery) and IV ovarian cancer (OC). J Clin Oncol 2006; 24: 18 Suppl. abstract 5003.

31. Pfisterer J., Weber B/, Reuss A., et al. Randomized phase III trial of topotecan following carboplatin and paclitaxel in first-line treatment of advanced ovarian cancer: a gynecologic cancer intergroup trial of the AGO-OVAR and GINECO. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 1036–1045.
32. Herrstedt J., Huober J., Priou F., et al. A randomized, phase III study (AGO-OVAR-9, GINECO-TCG, NSGO-OC-0102): Gemcitabine-paclitaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line treatment of ovarian cancer (OC): Survival of FIGO stage I-IIA patients. ASCO 2009. Abstract LBA5510.
33. Hoskins P.J., Vergote I., Stuart G., et al. Phase III trial of cisplatin plus topotecan followed by paclitaxel plus carboplatin versus standard carboplatin plus paclitaxel as first-line chemotherapy in women with newly diagnosed advanced epithelial ovarian cancer (EOC) (OV.16). A Gynecologic Cancer Intergroup Study of the NCIC CTG, EORTC GCG, and GEICO. *J Clin Oncol* 2008;26. abstract LBA5505.
34. Vergote I., Tropé C.G., Amant F. et al. Neoadjuvant Chemotherapy or Primary Surgery in Stage IIIC or IV Ovarian Cancer *N Engl J Med* 2010; 363:943–953.
35. Ang C., Chan K.K., Bryant A. Ultra-radical (extensive) surgery versus standard surgery for the primary cytoreduction of advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Apr 13; (4): CD007697.
36. Bookman M.A. Update of randomized trials in first-line treatment. *Ann Oncol*. 2011 Dec; 22 Suppl 8:viii52–viii60.
37. Markman M., Blessing J., Rubin S.C., et al. Phase II trial of weekly paclitaxel (80 mg/m²) in platinum and paclitaxel-resistant ovarian and primary peritoneal cancers: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2006; 101: 436–440.
38. Markman M., Hall J., Spitz D., et al. Phase II trial of weekly single-agent paclitaxel in platinum/paclitaxel-refractory ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:2365–2369.
39. Kaern J., Baekeland M., Trope C.G. *Eur J Gynaecol Oncol* 2002; 23 (5): 383–389.
40. Sehouli J., Stengel D., Elling D., et al. *Gyn Oncol* 2002; 85 (2) :321–326.
41. Katsumata N., Yasuda M., Takahashi F., et al. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374:1331–1338.
42. Katsumata N. Long-term follow-up of randomized trial comparing conventional paclitaxel and carboplatin with dose-dense weekly paclitaxel and carboplatin with advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer: JGOG 3016 trial. ASCO 2012, 327s, abstr. 5003.
43. Burger R.A., Brady M.F., Bookman M.A., et al. Phase III trial of bevacizumab (BEV) in the primary treatment of advanced epithelial ovarian cancer (EOC), primary peritoneal cancer (PPC), or fallopian tube cancer (FTC): A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2010;28 (18s): abstract LBA1.
44. Burger R.A., Brady M.F., Bookman M.A., et al. Phase III trial of bevacizumab (BEV) in the primary treatment of advanced epithelial ovarian cancer (EOC), primary peritoneal cancer (PPC), or fallopian tube cancer (FTC): A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2010;28 (18s): abstract LBA1.
45. Perren T., Swart A.M., Pfisterer J., et al. ICON7: A phase III randomized gynaecologic cancer intergroup trial of concurrent bevacizumab and chemotherapy followed by maintenance bevacizumab versus chemotherapy alone in women with newly diagnosed epithelial ovarian cancer, primary peritoneal cancer, or fallopian tube cancer. *ESMO* 2010; *Ann Oncol* 2010; 21(suppl 8): abstract LBA4.
46. Burger I.A., Brady M.F., Bookman M.A. et al. Incorporation of Bevacizumab in the Primary Treatment of Ovarian Cancer *N Engl J Med* 2011; 365:2473–2483.
47. Gonzales-Martin A. Safety of front-line bevacizumab (BEV) combined with weekly paclitaxel (wPAC) and q3w carboplatin (C) for ovarian cancer (OC): Results from OCTAVIA.