

РЕГИСТР БОЛЬНЫХ ДИССЕМИНИРОВАННЫМ РАКОМ ЯИЧНИКОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ХИМИОТЕРАПИЮ НА ОСНОВЕ ОКСАЛИПЛАТИНА (ЭЛОКСАТИН®)

Л.Е. Юркова, В.Л. Винокуров

Российский научный центр радиологии и хирургических технологий, г. Санкт-Петербург, Россия

В России в 2009 году впервые выявлено 12 843 случая заболевания. У 80% пациенток болезнь диагностируется на поздних стадиях. Из-за отсутствия в нашей стране общенационального клинического подхода к применению оксалиплатина при распространенном раке яичников возникла необходимость анализа наиболее часто используемых режимов терапии. Данный регистр был разработан группой ведущих российских онкологов как основа для выработки стандартов лечения.

REGISTRY OF PATIENTS WITH DISSEMINATED OVARIAN CANCER RECEIVING OXALIPLATIN – BASED CHEMOTHERAPY (ELOXATIN®)

L.E. Yurkova, V.L. Vinokurov

Russian Research Centre for Radiology and Surgical Technologies, St-Petersburg, Russia

12843 cases of the disease were detected in Russia for the first time in 2009. 80% of the patients with ovarian cancer are diagnosed at advanced stages. Due to the absence of the nationwide clinical approach to the use of Oxaliplatin in the treatment of advanced ovarian cancer there arose the necessity of obtaining analysis of the most commonly used therapy regimens. The current registry has been developed as the basis for the standardized guidelines for treatment.

Материалы и методы. С января 2010-го по август 2011 года по этой программе получила лечение 91 пациентка с распространенным раком яичников. Первичной задачей ставилось описание практического применения режимов на основе оксалиплатина в России (наиболее часто используемый режим, дозировки, профиль пациентов). Вторичная цель — оценка безопасности и эффективности (уровень объективного ответа) химиотерапии на основе оксалиплатина. Выбор режима оставался за лечащим врачом. Несмотря на то, что длительность лечения определялась онкологами индивидуально, с этических позиций предполагалось провести как минимум шесть курсов при отсутствии прогрессирования. Критерии оценки проводимой терапии включали частоту и выраженность нежелательных явлений, объективный ответ на лечение по критериям ВОЗ, наиболее часто назначаемые режимы и медиану проведенных циклов.

Результаты. Всем пациентам планировалось вводить оксалиплатин в дозе 85–130 мг/м² с интер-

валом в три недели. Самые распространенные комбинации предполагали: паклитаксел (175 мг/м² каждые 3,5 недели) — в 20/91 (22,0%), доцетаксел (75 мг/м² каждые 3 недели) — в 13/91 (14,3%), доксорубин (50 мг/м² каждые 2,5 недели) — в 2/91 (2,2%) случаях. Наиболее часто проявлялась гематологическая токсичность (8 событий из 18): лейкопения легкой степени у одного (1,1%), средней — у пяти (5,5%) пациентов. Другие нежелательные события, встречающиеся реже (<5%), — нарушения в работе нервной системы у 4/91 (4,4%) (парестезия и периферическая нейропатия у двух пациенток — легкой и средней степени у каждой соответственно), рвота средней степени у 3/91 (3,3%) больных, астенция средней степени в 1/91 (1,1%) случаев и судороги мышц у одной пациентки.

За время исследования циклы химиотерапии откладывались преимущественно из-за несвоевременной явки пациентов. Гематологическая токсичность (легкая и средняя степень лейкопении) стала причиной несвоевременного проведения шести курсов у четверых (4,4%) пациенток. Редукция доз

не проводилась ни в одном случае. Причинами досрочного прекращения лечения стали: в 21/91 (23,1%) случае — прогрессирование процесса; в 1/91 (1,1%) — неприемлемая токсичность (судороги мышц средней степени); пятеро (5,5%) отказались от дальнейшего лечения; у одной пациентки (1,1%) отмечен рецидив заболевания; у одной больной лечение было остановлено в связи с отсутствием препаратов в клинике. По окончании лечения полный эффект зарегистрирован у 21/91 (23,1%), частичный — у 15/91 (16,5%) пациенток, стабилизация процесса — в 31/91 (34,1%), прогрессирование — в 23/91 (25,3%) случаев.

Выводы. В исследовании применения оксалиплатина во второй линии при распространенном раке яичников получены ценные данные по моделям лечения и токсичности в небольшой популяции. Анализируемый материал показал общую картину реальных условий лечения оксалиплатином в российских регионах. С учетом данных, полученных с помощью настоящего регистра,

целесообразны будущие разработки комбинаций с включением биологических агентов.

Введение

Злокачественные опухоли репродуктивной системы — наиболее частые в структуре онкологической заболеваемости женщин, их суммарная доля превышает 35% (А.И. Карселадзе, 2000). Рак яичников составляет 4–6% среди злокачественных опухолей у женщин и занимает седьмое по частоте место [1]. По данным Международного агентства по изучению рака, ежегодно в мире регистрируется более 165 тыс. новых случаев рака яичников и более 100 тыс. женщин умирают от злокачественных опухолей яичников [2]. В России в 2011 году впервые выявлено 12 960 случаев заболевания [1]. В связи с малосимптомным течением у 80% пациенток болезнь диагностируется на поздних стадиях.

В России оксалиплатин официально зарегистрирован в качестве препарата для проведения второй линии терапии при раке яичников, что обусловлено его эффективностью и сравнительно низкой токсичностью. Ответная реакция на лечение достигается в 16–30% случаев [3]. Результаты лечения резистентных к цисплатину больных раком яичников оксалиплатином и паклитаксолом оказались сходными (ответная реакция на лечение достигнута в 16 и 17% случаев, а время до прогрессирования составило 12 и 14 недель соответственно) [4].

Материалы и методы

В исследование планировалось включить 100 пациентов из 17 региональных центров. Критериями включения в программу были: возраст от 18 лет, морфологически верифицированный диссеминированный рак яичников, общее состояние больной по шкале ECOG J2, адекватные показатели анализов крови. Выбор схемы с оксалиплатином, применяемой для лечения распространенного рака яичников, оставался за лечащим врачом в соответствии с состоянием пациентки и стандартами клиники. Планируемая доза оксалиплатина составляла 85–130 мг/м² с интервалом один раз в три недели. Несмотря на то, что длительность лечения определялась онкологами индивидуально, с этических позиций предполагалось проведение как минимум шести курсов при отсутствии прогрессирования. Критерии оценки проводимой терапии включали частоту и выраженность нежелательных явлений, объективный ответ на лечение, наиболее часто назначаемые режимы и медиану проведенных циклов.

Таблица 1

Клинические характеристики пациентов

	Общее число	
	N=91	
Раса		
Нет данных	7	
Европейская	84	(92.3%)
Азиатская	0	(0.0%)
Другое	0	(0.0%)
Возраст (годы)		
N	89	
Мин — Медиана — Макс	26.2 — 51.7 — 74.4	
Площадь поверхности тела (м²)		
N	91	
Мин — Медиана — Макс	1.5 — 1.8 — 2.1	
Время от постановки диагноза (месяцы)		
N	76	
Мин — Медиана — Макс	0.0 — 21.1 — 342.4	
Стадия заболевания на момент постановки диагноза		
Нет данных	1	
IA	0	(0.0%)
IB	0	(0.0%)
IC	7	(7.7%)
IIA	5	(5.5%)
IIB	9	(9.9%)
IIC	7	(7.7%)
IIIA	8	(8.8%)
IIIB	7	(7.7%)
IIIC	27	(29.7%)
IV	20	(22.0%)
Стадия на момент включения в исследование		
IV	91	(100.0%)
Асцит	32	(35.2%)

Первичной задачей ставилось описание практического применения режимов на основе оксалиплатина в России (наиболее часто используемый режим, дозировки, профиль пациентов). Вторичная цель — оценка безопасности и эффективности (уровень объективного ответа) химиотерапии на основе оксалиплатина.

Наблюдение за пациентами следовало продолжать в течение 30 дней после завершения терапии оксалиплатином.

Все собранные в ИРК данные были представлены методом описательной статистики для всех пациентов, сравнение режимов терапии не планировалось.

Результаты

Исходные данные. С января 2010-го по август 2011 года по этой программе получила лечение 91 пациентка из 17 региональных центров. В связи с медленным включением больных набор было решено прекратить после достижения уровня популяции, необходимого для статистического анализа.

Возрастная медиана пациенток составила 51,7 лет (мин-макс: 26,2–74,4), медиана статуса ВОЗ-1 (мин-макс: 0–2). Время от постановки диагноза составило 21,1 месяца (медиана, мин-макс: 0,0–324,4). На момент включения в исследование у всех больных был установлен рецидив заболевания, асцит определялся у 31/91 (35,2%) пациентки. Наиболее частым сопутствующим заболеванием была гипертония — у 20/91 (22%) пациентки. Удельный вес других сопутствующих заболеваний был весьма низок (менее 5%). Более подробно исходные характеристики и данные по сопутствующим заболеваниям представлены в таблицах 1 и 2.

Большинство больных (66/91 (72,5%)) получили предшествующее радикальное хирургическое лечение и в 24/91 (26,4%) случаях были выполнены циторедуктивные операции. Медиана времени до прогрессирования при радикальной операции составила 23,9 месяца (мин-макс: 0,2–138,8), а после циторедукции — 17,7 месяца (мин-макс: 0,4–342,2). Адъювантную химиотерапию (с включением производных платины и таксанов) получили 65/91 (71,4%) пациентка, медиана времени до прогрессирования после нее составила 9,0 месяца (мин-макс: 1,0–324,0). Первую линию химиотерапии (таксаны, производные платины) получила 61/91 (67,0%) пациентка, медиана времени до прогрессирования после которой составила шесть

месяцев (мин-макс: 0–39,0). Подробнее о предшествующем лечении — в таблице 3.

Химиотерапия. Всем пациентам планировалось введение оксалиплатина в дозе 85–130 мг/м² с интервалом в три недели. Наиболее частые комбинации предполагали: паклитаксел (175 мг/м² каждые 3,5 недели) — в 20/91 (22,0%), доцетаксел (75 мг/м² каждые три недели) — в 13/91 (14,3%), доксорубин (50 мг/м² каждые 2,5 недели) — в 2/91 (2,2%) случаях. Для остальных 14 пациенток предполагались другие химиопрепараты (подробнее в таблице 4).

Большинство пациенток (75/91 (82,4%)) получили запланированное лечение. Оксалиплатин в монотерапии использовался в 53/91 (58,2%) случаях

Таблица 2

Сопутствующие заболевания

	Общее число пациентов N=91	
Заболевания сердца		
Общее	4	(4.4%)
Атеросклероз коронарной артерии	1	(1.1%)
Сердечная недостаточность	1	(1.1%)
Ишемия миокарда	1	(1.1%)
Желудочковые экстрасистолы	1	(1.1%)
Желудочно-кишечные заболевания		
Общее	2	(2.2%)
Гастрит	1	(1.1%)
Гастродуоденит	1	(1.1%)
Гепатобилиарные расстройства		
Общее	4	(4.4%)
Холецистит	1	(1.1%)
Хронический холецистит	2	(2.2%)
Холелитиаз	1	(1.1%)
Травмы, отравления и procedural complications		
Общее	1	(1.1%)
Постконтузионный синдром	1	(1.1%)
Нарушения метаболизма и питания		
Общее	1	(1.1%)
Ожирение	1	(1.1%)
Заболевания мышечной и соединительной тканей		
Общее	3	(3.3%)
Остеоартрит	2	(2.2%)
Ревматоидный артрит	1	(1.1%)
Заболевания нервной системы		
Общее	1	(1.1%)
Цереброваскулярные расстройства	1	(1.1%)
Заболевания респираторной системы и органов средостения		
Общее	1	(1.1%)
Астма	1	(1.1%)
Хронический бронхит	1	(1.1%)
Заболевания сосудов		
Общее	20	(22.0%)
Гипертензия	20	(22.0%)

Опухоли придатков матки

и в комбинации с паклитакселом — в 17/91 (18,7%) наблюдениях. Основной причиной изменения схемы лечения (см. таблицу 5) стало отсутствие эффекта.

За время исследования циклы химиотерапии откладывались преимущественно из-за несвоевременной явки пациентов. Гематологическая токсичность (легкая и средняя степень лейкопении) стала причиной несвоевременного проведения шести курсов у 4 (4,4%) пациенток. Редукция доз не проводилась ни в одном случае.

Таблица 3

Предшествующая терапия

	Общее число	
	N=91	
Хирургическое лечение		
Радикальная операция	66	(72.5%)
Время после операции (месяцы)		
N	58	
Мин — Медиана — Макс	0.2 — 23.9 — 138.8	
Циторедуктивная операция (1)	24	(26.4%)
Время после операции (месяцы)		
N	24	
Мин — Медиана — Макс	0.4 — 17.7 — 342.2	
Циторедуктивная операция (2)	9	(9.9%)
Время после операции (месяцы)		
N	8	
Мин — Медиана — Макс	0.2 — 13.5 — 26.5	
Химиотерапия		
Адьювантная	65	(71.4%)
Доцетаксел	1	(1.5%)*
Паклитаксел	21	(32.3%)*
Карбоплатин	23	(35.4%)*
Цисплатин	36	(55.4%)*
Количество циклов		
N	63	
Мин — Медиана — Макс	1.0 — 6.0 — 11.0	
Прогрессирование после адьювантной терапии (месяцы)		
N	58	
Мин — Медиана — Макс	1.0 — 9.0 — 324.0	
Первая линия химиотерапии	61	(67.0%)
Доцетаксел	4	(6.6%)*
Паклитаксел	32	(52.5%)*
Карбоплатин	24	(39.3%)*
Цисплатин	18	(29.5%)*
Количество циклов		
N	59	
Мин — Медиана — Макс	1.0 — 6.0 — 13.0	
Прогрессирование после первой линии терапии (месяцы)		
N	55	
Мин — Медиана — Макс	0.0 — 6.0 — 39.0	
Лучевая терапия	15	(16.5%)
Таргетная терапия	0	(0.0%)
Другое	7	(7.7%)

* пациентка, получавшая адьювантную химиотерапию.

Эффективность. На исходном уровне 35/91 (38,5%) пациентка имела статус по критериям ВОЗ — 0, 48/91 (52,7%) — 1, 5/91 (5,5%) — 2. За время исследования эти показатели несколько ухудшились: 29/91 (31,9%) пациентка имела статус по критериям ВОЗ — 0, 55/91 (60,4%) — 1, 4/91 (4,4%) — 2 и у одной пациентки (1,1%) — 3. Однако эти данные статистически недостоверны ($p=0,317$).

Медиана уровня СА-125 снизилась с 138,5 Ед/мл (на исходном уровне) до 10.2 Ед/мл (цикл 7). Из 76 пациенток, у которых анализировались данные по СА-125, у 48 (63,2%) женщин медиана уровня СА-125 нормализовалась после шестого курса химиотерапии на основе оксалиплатина.

Таблица 4

Планируемая химиотерапия. Исходный уровень

	Общее число	
	N=91	
оксалиплатин®	91	(100.0%)
Доза на первый цикл (мг/м²)		
N	90	
Мин — Медиана — Макс	75.0 — 130.0 — 270.0	
Интервал между инфузиями (недели)		
N	82	
Мин — Медиана — Макс	2.0 — 3.0 — 4.0	
Доцетаксел	13	(14.3%)
Доза на первый цикл (мг/м²)		
N	12	
Мин — Медиана — Макс	75.0 — 75.0 — 80.0	
Интервал между инфузиями (недели)		
N	3	
Мин — Медиана — Макс	3.0 — 3.0 — 4.0	
Паклитаксел	20	(22.0%)
Доза на первый цикл (мг/м²)		
N	20	
Мин — Медиана — Макс	135.0 — 175.0 — 320.0	
Интервал между инфузиями (недели)		
N	18	
Мин — Медиана — Макс	3.0 — 3.5 — 4.0	
Доксорубин	2	(2.2%)
Доза на первый цикл (мг/м²)		
N	2	
Мин — Медиана — Макс	50.0 — 50.0 — 50.0	
Интервал между инфузиями (недели)		
N	2	
Мин — Медиана — Макс	2.0 — 2.5 — 3.0	
Другие препараты	14	(15.4%)
Авастин®	1	(1.1%)
Гемцитабин	4	(4.4%)
Иринотекан	1	(1.1%)
Кселода®	3	(3.3%)
Циклофосфамид	5	(5.5%)

Объективный ответ. Уровень объективного ответа оценивался по критериям ВОЗ. Полный эффект зарегистрирован у 21/91 (23,1%), частичный — у 15/91 (16,5%) пациентки, стабилизация процесса — в 31/91 (34,1%), прогрессирование — в 23/91 (25,3%) наблюдениях.

Безопасность. Все нежелательные явления оценивались по классификации NCI-CTCAE version 3.0. [5]. Все нежелательные явления, отмеченные за время исследования, были связаны с проводимой терапией. Их выраженность оценена исследователями как легкая и средняя (таблица 6).

Наиболее часто проявлялась гематологическая токсичность (8 событий из 18): лейкопения легкой степени у одной (1,1%), средней — у пяти (5,5%) пациентов. Другие нежелательные события, встречающиеся менее часто (<5%), — нарушения в работе нервной системы у 4/91 (4,4%) (парестезия и периферическая нейропатия у двух пациентов, по легкой и средней степени у каждой соответственно), рвота средней степени у 3/91 (3,3%) больных, астения средней степени в 1/91 (1,1%) случае и судороги мышц у одной пациентки.

Пациентки, перенесшие лейкопению, периферическую нейропатию и рвоту, полностью восстановились до окончания исследования. У больных с астенией и парестезией улучшения состояния не наступило.

За время исследования смертей, связанных с лечением, не было.

Окончание лечения. Большинство пациенток (61/91, 67%) завершили лечение согласно протоколу, получив минимум шести курсов в отсутствие прогрессирования. У 21/91 (23,1%) больной терапия была досрочно остановлена в связи с прогрессированием процесса (двое из них умерли после прекращения лечения). Химиотерапия оксалиплатином была прекращена также: у 1/91 (1,1%) пациентки — в связи с неприемлемой токсичностью (судороги мышц средней степени); пятеро (5,5%) больных отказались от дальнейшего лечения; у одной пациентки (1,1%) отмечен рецидив заболевания; у одной (1,1%) — лечение было остановлено в связи с отсутствием препаратов в клинике.

Обсуждение

В проспективном мультицентровом исследовании проанализированы данные 91 российской пациентки с распространенным раком яичников. При отсутствии стандартных режимов с оксалиплатином, применяемых у этой категории больных, в исследовании описаны лечебные подходы российских врачей и возникающие нежелательные явления в реальных повседневных условиях. Чаще всего онкологи предпочитают назначать оксалиплатин в виде монотерапии или

Таблица 5

Изменения планируемой химиотерапии

Планируемая химиотерапия	Химиотерапия на момент окончания лечения	n (%)
оксалиплатин	—	1 (1.1%)
оксалиплатин	оксалиплатин	53 (58.2%)
оксалиплатин	оксалиплатин, Паклитаксел	1 (1.1%)
оксалиплатин	Cisplatin	1 (1.1%)
оксалиплатин	оксалиплатин, Доксорубин, Cisplatin	2 (2.2%)
оксалиплатин	Карбоплатин	1 (1.1%)
оксалиплатин	оксалиплатин, Cisplatin, Cyclophosphamide	1 (1.1%)
оксалиплатин	оксалиплатин, Доцетаксел	1 (1.1%)
оксалиплатин	оксалиплатин, Гемцитабин	1 (1.1%)
оксалиплатин	оксалиплатин, Карбоплатин, Гемцитабин	2 (2.2%)
оксалиплатин	оксалиплатин, Гемцитабин	1 (1.1%)
оксалиплатин, Доцетаксел	—	1 (1.1%)
оксалиплатин, Доцетаксел	оксалиплатин, Доцетаксел	3 (3.3%)
оксалиплатин, Паклитаксел	оксалиплатин, Паклитаксел	17 (18.7%)
оксалиплатин, Паклитаксел	Cisplatin	1 (1.1%)
оксалиплатин, Паклитаксел	оксалиплатин, Доцетаксел	1 (1.1%)
оксалиплатин, Паклитаксел	оксалиплатин, Доксорубин, Цисплатин, Циклофосфамид, Доцетаксел	1 (1.1%)
оксалиплатин, Доксорубин	оксалиплатин, Доксорубин	2 (2.2%)

Таблица 6

Осложнения лечения

	Степень тяжести	Число		
		Пациентов N=91	Событий N=18	
	Средняя	5	(5.5%)	6
Лейкопения	Легкое	1	(1.1%)	2
	Средняя	5	(5.5%)	6
Рвота	Средняя	3	(3.3%)	4
Астения	Средняя	1	(1.1%)	1
Спазмы мышцы	Средняя	1	(1.1%)	1
Периферическая нейропатия	Легкая	1	(1.1%)	1
	Средняя	1	(1.1%)	1
Парестезия	Легкая	1	(1.1%)	1
	Средняя	1	(1.1%)	1

в комбинации с таксанами (паклитаксел и доцетаксел). Более чем у 70% пациентов на первом этапе проводится радикальная хирургическая операция и более 25% — циторедуктивная, таким образом, большие опухолевые массы отсутствуют. Кроме того, свыше 70% больных получали адъювантную химиотерапию. Медиана времени прогрессирования после нее составляет девять месяцев, что позволяет расценить более половины опухолей как платиночувствительные.

Доза оксалиплатина составила 85–130 мг/м² с интервалом в три недели. Около 67% пациенток

получили запланированное лечение. С одной стороны, отметим довольно хорошую переносимость лечения: лейкопения средней степени была наиболее частым нежелательным явлением. Задержка циклов в связи с лейкопенией отмечалась всего шесть раз у четырех пациенток. Характерная для оксалиплатина периферическая нейропатия зафиксирована менее чем у 5% женщин и разрешилась в течение 30 дней после окончания лечения у двух из четырех пациенток с нарушениями нервной системы (исход в одном из случаев неизвестен). Редукции доз за время исследования не производилось. С другой стороны, уровень объективного ответа составил 39,6% при 23,1% полных ответов: это очень высокий показатель при второй линии лечения рака яичников. Кроме того, показатели СА-125 непрерывно снижались за время химиотерапии.

Выводы

В исследовании применения оксалиплатина во второй линии химиотерапии при распространенном раке яичников получены ценные данные по моделям лечения и токсичности в небольшой популяции. Анализируемый материал показал общую картину реальных условий лечения оксалиплатином в российских регионах. С учетом данных, полученных с помощью настоящего регистра, целесообразны будущие разработки комбинаций с включением биологических агентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2013.
2. Ferlay J., Bray F., Pisani P., et al. GLOBOCAN 2002 Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC Cancerbase No. 5, Version 2.0. Lyon: IARC Press; 2004.
3. Chollet C., et al. Single agent of oxaliplatin in heavily pretreated advanced epithelial ovarian cancer. Ann Oncol 1996; 7:1065–70.
4. Piccart M., et al. Oxaliplatin or Paclitaxel in patients with platinum-pretreated advanced ovarian cancer. J Clin Oncol 2000; 18:1193–202.
5. http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf (по состоянию 17 июня 2013).