

ПАКЛІТАКСЕЛ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА РАК ЖІНОЧИХ СТАТЕВИХ ОРГАНІВ

А.Б. Вінницька

Інститут онкології, Київ

Резюме. Наведені дані щодо значної ефективності застосування паклітакселу в першій та другій лінії хіміотерапії хворих із занедбаними стадіями раку яєчника, а також при лікуванні хворих із іншими локалізаціями раку жіночих статевих органів – раком шийки матки (РШМ) та раком ендометрія (РЕ).

Ключові слова: *рак жіночих статевих органів, рак яєчника, рак шийки матки, рак ендометрія, хіміотерапія, паклітаксел, Мітотакс.*

ПАКЛИТАКСЕЛ В ЛЕЧЕНИИ РАКА ЖЕНСКИХ ПОЛОВОХ ОРГАНОВ

А.Б. Винницкая

Резюме. Приведенные данные относительно значительной эффективности применения паклитакселу в первой и второй линии химиотерапии больных в запущенных стадиях рака яичника, а также при лечении больных с другими локализациями рака женских половых органов — раком шейки матки (РШМ) и раком эндометрия (РЕ).

Ключевые слова: *рак женских половых органов, рак яичника, рак шейки матки, рак эндометрия, химиотерапия, паклитаксел, Митотакс.*

PACLITAXEL IN THE TREATMENT OF WOMEN WITH GENITAL CANCER

A.B. Vinnytska

Summary. Adducing materials on greatly efficacy of paclitaxel using on first and second line of chemotherapy in treatment of women with ovarian carcinoma on late stages and other localization of genital cancer — cervical carcinoma, endometrial carcinoma.

Key words: *women with genital cancer, ovarian carcinoma, cervical carcinoma, endometrial carcinoma, chemotherapy, paclitaxel, Mitotax.*

Адреса для листування:

Вінницька Алла Борисівна

03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43

Інститут онкології АМН України

ВСТУП

Останні 10 років ознаменувались значними досягненнями в хіміотерапії хворих на рак жіночих статевих органів. У цьому огляді наведені дані щодо застосування паклітакселу в першій та другій лінії хіміотерапії хворих із занедбаними стадіями РЯ, а також при лікуванні хворих із іншими локалізаціями раку жіночих статевих органів — раком шийки матки (РШМ) та раком ендометрія (РЕ).

Після широкого впровадження з середини 1980-х років препаратів платини в лікуванні хворих на РЯ наступним найбільш ефективним класом препаратів при лікуванні цих пацієнтів стали таксани, зокрема паклітаксел, великомасштабні клінічні дослідження якого розпочали у 90-ті роки минулого століття.

Результати декількох рандомізованих досліджень підтвердили високу ефективність лікування хворих на РЯ режимом паклітаксел+цисплатин, який на підставі цих даних запропонований в якості основного стандарту такої терапії [1, 9, 10, 14, 16, 20, 22, 24].

Доведена ефективність протипухлинного препарату паклітаксел в лікуванні хворих на метастатичний рак молочної залози (РМЖ) та РЯ, а також показаний його клінічний потенціал в терапії хворих на РШМ та РЕ. В різних клінічних дослідженнях режим введення паклітакселу варіював, але найбільш прийнятною вважають дозу від 135 до 250 мг/м², яку вводять протягом 3 або 24 год кожні

3 тижні. При монотерапії паклітакселом об'єктивний ефект спостерігали у 20–35% хворих на метастатичний РМЖ. Поєднання паклітаксел+доксорубіцин також виявило перевагу перед застосуванням лише одного з цих агентів. Комбінація паклітаксел+цисплатин виявилася високо ефективною як терапія першої лінії хворих на розповсюджений РЯ, а також більш ефективною у порівнянні з комбінацією циклофосфамід+цисплатин за показниками безрецидивного періоду та медіани виживаності [2, 3]. Монотерапія паклітакселом хворих на платинорезистентну форму РЯ покращила об'єктивний ефект з 15% до 48% [28].

Основними дозолімітуючими факторами при застосуванні паклітакселу для лікування хворих є міелосупресія та периферична нейропатія [17, 27]. Результати досліджень різних режимів введення препарату (разова доза 175 та 135 мг/м² протягом 3 та 24 год) показали, що оптимальним з точки зору ефективності та токсичності, а також зручності застосування слід вважати дозу 175 мг/м² протягом 3 год. У хворих на РЯ резистентний до цисплатину, проведення хіміотерапії другої лінії паклітакселом дозволяє досягти протипухлинного ефекту у 20% випадків при середній тривалості життя — 12,5 міс.

Результати 4 рандомізованих досліджень (GOG 111, GOG 132, OV-10, ICON 3) по вивченню ефективності паклітакселу при лікуванні хворих на РЯ наведені в табл. 1 [цит. по 4].

Таблиця 1

Ефективність таксанів у хіміотерапії першої лінії хворих на РЯ результати рандомізованих досліджень GOG 111, 132, OV 10, ICON 3

Дослідження	Кількість хворих	Стадія РЯ	Режим хіміотерапії (мг/м ²)	Загальна відповідь (%)	Час до прогресування (міс)	Медіана виживанності (міс)
GOG 111	420	III-IV	CP(750/75) TP(135-24h/75)	60 73	13,0 18,0	24,0 38,0
OV-10	680	IIВ-IV	CP(750/75) TP(175-200-3h/75)	67 78	11,5 15,5	25,8 35,6
GOG 132	614	III-IV	P(100) T(200-24h) TP(135-24h/75)	67 46 67	16,4 11,4 14,1	30,2 26,0 26,6
ICON 3	2074	I-IV	CAP або Cb Tcb(175-3h/AUC6)	- -	16,2 16,7	36,0 38,7

На сьогодні з урахуванням співставлення результатів лікування цисплатином або карбоплатином у комбінації з паклітакселом перевагу віддають останній, оскільки при тотожній ефективності лікування вона має меншу токсичність. Згідно рекомендацій ESMO, комбінована хіміотерапія паклітакселом у дозі 175 мг/м² та карбоплатином АUC 5–7 є стандартом лікування першої лінії хворих на РЯ (табл. 2) [7].

Принципом лікування хворих на РШМ, як і більшості хворих з іншими злоякісними новоутвореннями, є вплив на первинну пухлину та на шляхи можливого її розповсюдження (метастазування). Хірургічний і променевиї методи лікування є не конкуруючими, а взаємодоповнюючими, хоча променева терапія можлива при всіх стадіях захворювання, а оперативне втручання — лише при I і IIa стадії РШМ.

Пошуки нових і удосконалення загально-живаних методів лікування хворих на РШМ спонукали багатьох дослідників до висновку про необхідність більш широкого застосування хіміотерапії в лікуванні пацієнтів з цією патологією [25, 26]. Таке лікування, хоча і недостатне саме по собі, може бути істотним доповненням до хірургічного та/або променевого методу лікування. Ще 10–15 років тому загально-визнаним було твердження про нечутливість РШМ до впливу цитостатиків, однак численні публікації про успішне використання поліхіміотерапії (ПХТ) в комплексному лікуванні хворих на РШМ підштовхнули клініцистів до

розробки методик нео- та ад'ювантної хіміотерапії [5]. Неоад'ювантна ПХТ має за мету зменшення розмірів пухлини, її девіталізацію, покращення умов для проведення радикального лікування, зменшення стадії захворювання, а також підвищує абластику хірургічного втручання.

З метою попередження локальних рецидивів у куксі піхви та у зоні регіонарного метастазування застосовують дистанційну променевиї терапію, а за межами зон хірургічного та променевого впливу доцільним є призначення ПХТ з метою профілактики органних або віддалених лімфогенних метастазів. ПХТ застосовують як ад'ювантний метод в комбінованому лікуванні хворих на РШМ T1b2–IIb N1 стадії.

Цисплатин досить широко вивчений при лікуванні як хворих на РШМ, так і хворих на РЕ — виявив свою активність у 20% та 23% випадках, відповідно. Поряд з визнаними при лікуванні хворих на місцево-поширений РШМ такими цитостатичними препаратами як цисплатин або карбоплатин, доксорубіцин, блеоміцин, вепезід та інші в останні роки з'явилися повідомлення про успішне застосування паклітакселу — в 35% випадках при РЕ та у 17% — при плоскоклітинному РШМ. [25].

У дослідження італійські вчені [11] включили 49 хворих на місцево-поширену, рецидивну або метастатичну аденокарциному шийки (19 хворих) або РЕ (30 хворих), яким кожні 3 тижні проводили ПХТ епірубіцином у дозі 70 мг/м², паклітакселом

Таблиця 2

Чутливість різних морфологічних видів РЯ до комбінації паклітаксел+карбоплатин

Морфологічний тип РЯ	Кількість хворих	Повна відповідь	Часткова відповідь	Частота відповіді (%)
Серозний	54	22	2	81
Ендометріоїдний	14	4	6	71,4
Муцинозний	7	1	0	14,3
Світлоклітинний	9	1	1	22,2
Всього	84	28	29	67,9

175 мг/м² протягом 3 год та цисплатином у дозі 50 мг/м². Всього проведено 213 циклів ПХТ. У хворих на РЕ загальний клінічний та морфологічний ефект спостерігали у 73 та 35% випадків відповідно, у хворих на РШМ — відповідно 64 та 62%. Нейтропенія III–IV ступеня розвинулась у 61% хворих, помірна периферійна невротатія та стоматит — у 46% та 23%.

В іншому рандомізованому дослідженні (III фаза) у 280 хворих на рецидивний або метастатичний РШМ порівнювали результати терапії цисплатином у дозі 50 мг/м² або комбінацією цисплатину у тій же дозі з паклітакселом у дозі 135 мг/м², який вводили протягом 24 год кожні 3 тижні, всього — 6 курсів [15]. Об'єктивний ефект спостерігали у 19% та 26% хворих кожної групи, а час до прогресування склав відповідно 2,8 та 4,8 міс.

Про ефективність застосування паклітакселу у 42 хворих з прогресуючою після стандартної терапії аденокарциномою шийки матки повідомляють J.P. Curtin та співавтори [6], які застосовували цей препарат у дозі 170 мг/м² (для пацієток, яким призначали променеву терапію — 135 мг/м²) протягом 24 год кожні 3 тижні. Загальна ефективність застосування паклітакселу склала 31,0%: у 9,5% хворих спостерігали повний клінічний ефект, у 21,4% — частковий.

Результати рандомізованого дослідження з проведення неoad'ювантної хіміотерапії 219 хворим на місцево-поширений РШМ за схемою цисплатин+іфосфамід або цисплатин+іфосфамід+паклітаксел свідчать про перевагу останньої — оптимальний клінічний ефект (наявність під час операції резидуальної пухлини менше 3 мм) отримали у 47,2% пацієток у порівнянні з таким у 23% хворих, яких лікували за першою схемою. Однак проведення ПХТ з включенням паклітакселу зумовило і більш виражений токсичний ефект: нейтропенія III–IV ступеня розвинулась відповідно у 60 та у 41% хворих [23].

Аналіз даних перебігу лікування та його ускладнень у 10 хворих на місцево-поширений РШМ свідчить про ефективність та хорошу переносимість хіміопроменевої терапії із застосуванням паклітакселу у дозі 175 мг/м² та цисплатину 75 мг/м² [12].

Включення паклітакселу в стандартний режим хіміотерапії доксорубіцин+цисплатин підвищує

ефективність та подовжує виживання майже на 3 міс хворих на розповсюджений або рецидивний РЕ. Трьохкомпонентна схема хіміотерапії ТАП (таксан+антрациклін+цисплатин) збільшує 12-місячну виживаність з 50 до 59%, повний ефект — з 7 до 22%, а частковий — з 27 до 36%, медіану безрецидивної виживаності — з 5,3 до 8,3 міс та медіану загального виживання — з 12,1 до 15 міс [8].

V. Weber та співавтори. [27] також досліджували ефективність лікування хворих на поширений та рецидивний РЕ із застосуванням ПХТ. Першу групу склали 34 хворих, яким призначали доксорубіцин у дозі 60 мг/м² та цисплатин у дозі 50 мг/м², другу групу — 38 хворих, для лікування яких застосовували карбоплатин АUC 6 та паклітаксел у дозі 175 мг/м². У табл. 3 представлені дані щодо ефективності застосування кожної із запропонованих схем.

K. Niwa та співавтори [19] проводили ПХТ 2 пацієткам із занедбаним РЕ IVв стадії (множинні метастази в легені) за схемою: паклітаксел у дозі 210 мг/м² протягом 3 год та карбоплатин АUC 5, кожні 3–4 тижні, всього 6 курсів ПХТ. Множинні метастази в легенях зменшились кількісно та у розмірах після другого курсу ПХТ, а зникли зовсім — після шостого. Ознак рецидиву захворювання не спостерігали протягом 28 міс у однієї з пацієток та 7 — у другій.

T. Nakamura та співавтори [18] при лікуванні 48 хворих на РЕ I–IV стадії комбінацією паклітаксел у дозі 180 мг/м² протягом 3 год та карбоплатин АUC 5 або 6 протягом 1 год спостерігали клінічний ефект у 67% випадків. Медіана спостереження склала 21 міс. Загальна та безрецидивна виживаність становила 95 та 59% у хворих на РЕ III стадії та 36 і 36% — у хворих на РЕ IV стадії, медіана загальної та безрецидивної виживаності — 30 та 18 міс.

S. Ota та співавтори [21] проводили дослідження з інтенсифікації дози паклітакселу у щотижневому режимі введення (70 мг/м² протягом 1 год) у 11 жінок з рецидивними пухлинами статевих органів, яких до того лікували хоча б одним курсом хіміотерапії із застосування препаратів платини. Всім пацієткам провели 166 курсів лікування паклітакселом. Автори не спостерігали у жодної хворої побічної реакції, яка б потребувала відкладення або припинення лікування. Лейкопенія та нейтропенія III–IV сту-

Таблиця 3

Ефективність ПХТ при лікуванні хворих на РЕ

Критерії	Група хворих	
	перша	друга
Клінічний ефект, %	27,6	35,3
Час до прогресування, міс	6,7	7,7
Безрецидивна виживаність протягом 15 міс, %	23,5	34,7
Загальна виживаність протягом 15 міс, %	27,1	40,5

пеня розвинулась у 9 та 36% пацієнок, відповідно. Нейротоксичність була найбільш серйозним ускладненням і у всіх жінок розвинулась нейропатія I або II ступіня. Міальгію I–II ступенів спостерігали у 45% випадків. Однак всі пацієнтки мали після лікування алопецію.

Продовж останніх 2 років у відділенні онкогінекології Інституту онкології АМН України застосовували паклітаксел для лікування хворих 86 хворих на рак жіночих статевих органів для хіміотерапії, з яких більше половини отримували паклітаксел — Мітотакс виробництва компанії «Dr. Reddy's Laboratories LTD», Індія.

Хіміотерапія із включенням найчастіше паклітакселу проводили хворим на РЯ та рак маткової труби — 74 (86%) хворих (табл. 4 та 5).

Таблиця 4
Розподіл хворих за локалізацією раку жіночих статевих органів

Діагноз	К-ть хворих
Рак яєчника та маткової труби	74
Рак тіла матки з метастазами в яєчник	7
Саркома матки	2
Рак шийки матки	2
Рак клітора	1
Всього	86

Таблиця 5
Розподіл хворих на РЯ за стадією

Стадія РЯ	Кількість хворих	
	Абс. число	%
I стадія	6	8,2
II стадія	10	13,7
III стадія	41	56,2
IV стадія	16	21,9
Всього	73	100

Паклітаксел призначали внутрішньовенно у дозі 175 мг/м² протягом 3 год у поєднанні з карбоплатином АUC 5–6 (або цисплатином 75 мг/м²), який вводили внутрішньоочередивно або внутрішньовенно. Кожна хвора одержала від 2 до 6 курсів, всього провели 272 курсів хіміотерапії. Лікування проводили на тлі антиеметиків (тропісетрон), дексаметазону, ранітидину, димедролу у рекомендованих дозах.

Ми не спостерігали виражених гемато- та нейротоксичних реакцій, які потребували б інтенсивної спеціальної терапії. Однак в усіх хворих спостерігали алопецію вже після першого курсу. Лейкопенія I–II ступеня розвинулась у 57 (66,3%) хворих, III ступеня — у 4 (4,7%). Нетривалий термін дослідження не надає нам змоги зробити висновок щодо рівня виживаності

та подовження безрецидивного періоду, однак безпосередні результати застосування паклітакселу в комбінації з препаратами платини у відділенні онкогінекології повністю співставні таким у інших дослідників.

Таким чином, на сучасному етапі розвитку онкологічної науки, зокрема хіміотерапії, для лікування хворих на рак жіночих статевих органів, провідними є схеми з включенням антинеопластичних препаратів останнього покоління — таксанів. Застосування паклітакселу визнано стандартом хіміотерапії першої та другої ліній в лікуванні хворих на первинний РЯ та його рецидиву. Набуває значення, за даними світових досліджень, застосування паклітакселу у неoad'ювантній та ад'ювантній терапії при комбінованому лікуванні хворих на РШМ та РЕ. Наш досвід (безпосередні результати) також свідчить про доцільність застосування комбінації паклітакселу з препаратами платини у лікуванні хворих на РЯ. Подальші дослідження в цьому напрямку дадуть змогу проаналізувати ефективність такої схеми лікування у хворих з різними видами раку жіночих статевих органів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Горбунова В.А. (2000) Лекарственное лечение рака яичников: стандарты и перспективы. Современная онкология, 2(4)
2. Толяндин С.А. (2000) Рак яичников: химиотерапия второй линии. Практическая онкология, 4: 32–36.
3. Урманчеева А.Ф. (2002) Современная химиотерапия рака яичника. Практическая онкология, 3(4): 295–304.
4. Урманчеева А.Ф. (2002) Таксаны в оптимальной химиотерапии рака яичников. Современная онкология 04(4)
5. Colombo N., Floriani I., Buda A., et al. (2003) Randomized trial of neoadjuvant cisplatin, ifosfamide versus cisplatin, ifosfamide and paclitaxel in patients with locally advanced squamous cell cervical cancer (SCCC): Final report on SNAP-01 protocol. Proceeding of ASCO, 22: 455.
6. Curtin J.P., Blessing J.A., Webster K.D., et al. (2001) Paclitaxel, an active agent in nonsquamous carcinoma of the uterine cervix. Gynecol. Oncol. Group Study J. Clin. Oncol. Mar., 1, 19(5):1275–1278.
7. Enomoto T., Kuragaki C., Yamasaki M. et al. (2003) Is clear cell carcinoma of the ovary sensitive to combination chemotherapy with paclitaxel and carboplatin? Proceeding of ASCO, 22: 447.
8. Gini F., Fleming, (2003) Doxorubicin/Cisplatin/Paclitaxel Regimen Improves Survival in Endometrial Cancer ASCO, abstract 807.
9. Harper P. (1997) A randomized Comparison of Paclitaxel (T) and Carboplatin (J) versus a Control Arm of Single Agent Carboplatin (J) or CAP (cyclophosphamide, doxorubicin and cisplatin): 2075 Patients randomized into the 3-rd International Collaborative Ovarian Neoplasm Study (ICON3), Proceeding ASCO, 18: 356a.
10. Ledermann J.A. (1999) Randomised trial of paclitaxel in combination with platinum chemotherapy versus platinum-based chemotherapy in the treatment of relapsed ovarian cancer (ICON4/OVAR2.2). Proceeding of ASCO, 22: 446.
11. Lissoni A, Gabriele A, Gorga G et al. (1997) Cisplatin-, epirubicin- and paclitaxel-containing chemotherapy in uterine adenocarcinoma. : Ann Oncol. 8(10): 969-972.
12. Loredana M., Milena B., Paola F., Francesco B. (2003) Concomitant chemoradiobrachytherapy with cisplatin and taxol in advanced squamous cell carcinoma of the cervix uteri. Proceeding of ASCO, 22: 476.

13. *Markman M.* (2002) Challenging ovarian cancer: How can we improve quantity and quality of life? *Medscape General Medicine*. 4(4).
14. *McGuire W.P., Hoskins W.J., Brady M.F. et al.* Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N. Engl. J. Med.*
15. *Moore D.H.* (2003) Neoadjuvant chemotherapy for cervical cancer. *Expert Opin Pharmacother.*, Jun., 4(6): 859–867
16. *Muggia F., Brady M, Sutton G. et al.* (1997) Phase III study of cisplatin or paclitaxel versus their combination in suboptimal stage III and IV epithelial ovarian cancer: Gynecologic Oncology Group study 132. *Proceeding ASCO*, 16: 36a.
17. *Nagao S, Okimoto N, Hongo A, et al.* (2003) Paclitaxel and carboplatin with or without pirarubicin (THP-ADR) as first line chemotherapy in elderly patients *Gan To Kagaku Ryoho*. Feb;30(2): 243–249.
18. *Nakamura T., Onishi Y., Yamamoto F., et al.* (2000) Evaluation of paclitaxel and carboplatin in patients with endometrial cancer/ *gan To Kagaku Ryoho*, Feb., 27(2): 257–262.
19. *Niwa K, Kometani K, Sekiya T, Nakazawa K, Kanakura Y.* (2002) Complete remission of uterine endometrial cancer with multiple lung metastases treated by paclitaxel and carboplatin. *Int J Clin Oncol*. Jun;7(3):197–200.
20. *Ozols R. Bundy B, Fowler et al.* (1999) Randomized phase III study of cisplatin/paclitaxel vs carboplatin/paclitaxel in optimal stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology group (GOG 158) *Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol.* 18.–356a.
21. *Ota S, Sugiyama T, Komai K, et al.* (2001) Weekly 1 hour paclitaxel infusion in patients with recurrent gynecological tumors: a pilot study. *Jpn J Clin Oncol*. Aug;31(8):395–8.
22. *Piccart M, Berstelen K, Stuart G et al.* (1997) Is cisplatin-paclitaxel the standard in first-line treatment of advanced ovarian cancer? The EORTC – GCG, NOCOVA, NCI-C and Scottish intergroup trial. *Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol.* 16.–352a.
23. *Rose P.G., Blessing J.A., Gershenson D.M.* (1999) Paclitaxel and cisplatin as first-line therapy in recurrent or advanced squamous cell carcinoma of the cervix. a Gynecol. Oncol. Group Study, *J. Clin. Oncol.*, Sep;17(9): 2676–2680
24. *Stuart G, Bertelsen K, Mangioni C et al* (1998) Updated analysis shows a highly significant improved overall survival for cisplatin-paclitaxel as first line treatment of advanced ovarian cancer: mature results of the EORTC -GCG, NOCOVs, NCI-C CTG and Scottish intergroup trial. *Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol.* 17. 361a.
25. *Thigpen T., Vance R.B., Khansur T.* (1995) The platinum compounds and paclitaxel in the management of carcinomas of the endometrium and uterine cervix. *Semin. Oncol.* Oct., Suppl. 12, 22(5): 67-75.
26. *Vermorken JB, Hoekman K.* (1995) Chemotherapy for gynecologic malignancies. *Curr Opin Oncol*. Sep;7(5):457–465.
27. *Weber B, Mayer F., Bognoux T et al.* (2003) What is the best chemotherapy regimen in recurrent or advanced endometrial carcinoma? Preliminary results. *Proceeding of ASCO*, 22: 453.
28. *Wiseman LR, Spencer CM.* *Paclitaxel*. An update of its use in the treatment of metastatic breast cancer and ovarian and other gynaecological cancers. *Drugs Aging*. 1998 Apr;12(4):305–334.