

*М.Л. Гершанович**М.Е. Лившиц**Е.В. Махнова**НИИ онкологии**им. П.Н. Петрова**Минздрава РФ, Санкт-**Петербург, Россия*

## ГЕКСАЛЕН (АЛЬТРЕТАМИН, ГЕКСАМЕТИЛМЕЛАМИН) В ХИМИОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ЯИЧНИКА

**Ключевые слова:** рак яичника, химиотерапия, Гексален.

**Резюме.** *Анализируются данные литературы о применении Гексалена в химиотерапии больных с распространенным раком яичника. Показано, что Гексален достаточно эффективен в качестве средства химиотерапии II линии для лечения таких больных.*

Рак яичника является труднейшей проблемой онкогинекологии, так как в 80% случаев опухоль диагностируют в III–IV стадии заболевания. Основные усилия при лечении больных раком яичника сконцентрированы на поиске оптимальных программ химиотерапии, которая является важнейшим компонентом комплексного лечения этой категории больных. Гексален (альтретамин, гексаметилмеламин) — препарат, обладающий выраженной противоопухолевой активностью, особенно в отношении рака яичника, имеет неординарную историю внедрения в практику. Периоды активного его применения сменялись этапом относительного забвения. В последнее время интерес к препарату вновь возрос.

Гексален синтезирован как аналог триэтилен-аминна со структурной формулой 2,4,6-трис (диметиламино)-1,3,5-триазин. Будучи по механизму действия алкилирующим агентом, Гексален активируется до метаболитов, которые, как предполагают, связываются с нуклеиновыми кислотами или микросомальными белками, угнетая синтез ДНК и РНК в клетках опухоли. Особенностью фармакокинетики Гексалена является почти полная (до 89%) абсорбция его при приеме внутрь, причем пик концентрации препарата в плазме крови колеблется в пределах от 0,5 до 3 ч. Весьма важным является то обстоятельство, что в отличие от многих других цитостатических препаратов фармакокинетика Гексалена не изменяется при наличии асцита.

Спектр противоопухолевого действия Гексалена не слишком широк: первично распространенный или рецидивирующий рак яичника, неходжкинские злокачественные лимфомы, мелкоклеточный рак легкого, рак эндометрия и шейки матки. Побочные действия препарата, характерные для большинства алкилирующих цитостатических средств, не слишком выражены и вполне обратимы. Умеренная лейкопения и тромбоцитопения, наблюдаемые у 20–40% больных с наибольшими проявлениями через 3–4 нед от начала лечения, спонтанно исчезают спустя 2–3 нед и редко сопровождаются анемией.

Гексален оказывает умеренное по сравнению с цисплатином, дакарбазином, мелфаланом эметогенное действие, поэтому его следует принимать во время еды или перед сном. Однако учитывая наличие современных противорвотных средств группы антагонистов 5-НТ<sub>3</sub>-рецепторов, этот побочный эффект Гексалена не создает сколько-нибудь существенных препятствий для лечения. Другие диспепсические осложнения (боль в животе, анорексия и диарея) отмечаются достаточно редко. Некоторые неврологические расстройства, такие, как парестезии, гиперестезии, мышечная слабость, беспокойство, а иногда — депрессии, быстро проходят после окончания лечения и легко устраняются с помощью инъекций витамина В<sub>6</sub>. Весьма существенно, что Гексален, как правило, не вызывает алопеции, а также нарушений функции печени и почек. Известно также то, что Гексален при совместном приеме с ингибиторами моноаминоксидазы может вызвать явления ортостатической гипотензии. Таким образом, сравнительно узкий спектр умеренно выраженных побочных действий Гексалена не препятствует его широкому применению в химиотерапии больных с распространенным раком яичника.

Гексален в дозе 8 мг/кг в день длительно применяли у больных с распространенным раком яичника со значительными резидуальными опухолевыми массами в качестве средства первичной монохимиотерапии до развития выраженных проявлений токсичности [1]. Ремиссия была достигнута почти у трети больных, в том числе у 15% — полная, что было подтверждено результатами операции «second-look». Средняя продолжительность полных ремиссий составила 8,5 мес, а медиана выживаемости — 25 мес, что дало основание считать эффект Гексалена вполне сопоставимым с действием других алкилирующих агентов. Вместе с тем, эффективность монохимиотерапии препаратом, равная 25% при раке яичника III–IV стадии, резистентном к другим алкилирующим цитостатикам, убедительно показала отсутствие перекрестной резистентности между Гексаленом и прочими алкилирующими средствами. Таким образом, есть все основания счи-

тать Гексален препаратом II линии при распространенном раке яичника.

Продолжением изучения полученных результатов схемы лечения, рекомендованной Food and Drug Administration (США), стали разработки комбинированной химиотерапии Гексаленом и мелфаланом, флуороурацилом, цисплатином или карбоплатином (табл. 1).

Анализ результатов лечения демонстрирует высокую его эффективность, не уступающую по частоте ответа опухоли на наиболее широко используемое в настоящее время сочетание таксола с цисплатином или ранее — цисплатина с циклофосфамидом. Особенно это относится к комбинации Гексалена с карбоплатином, при применении которой отмечен наиболее высокий процент ремиссий — 77%, 27% из них — полных. Очевидно, что комбинация Гексалена с одним из перечисленных в табл. 1 цитостатиков имеет преимущества в частоте положительного ответа на лечение по сравнению с монокимиотерапией Гексаленом. Однако следует учесть, что ремиссии оказываются не более продолжительными, чем при монокимиотерапии Гексаленом. Так, при проведении комбинированной химиотерапии Гексаленом с карбоплатином — наиболее эффективной из апробированных 2-компонентных программ — медиана выживаемости составила 21,3 мес при определенном повышении токсичности. Следовательно, выигрыш в эффективности на фоне применения 2-компонентных схем заключается главным образом в большей частоте наблюдавшегося объективного ответа.

Стремление к повышению эффективности химиотерапии за счет увеличения продолжительности ремиссий и выживаемости больных послужило основанием для изучения и внедрения многочисленных 3- и 4-компонентных схем полихимиотерапии, содержащих Гексален. Добавление к ком-

бинации Гексалена с флуороурацилом циклофосфана в дозе 100 мг/м<sup>2</sup> с 1-го по 14-й день (схема СНФ) и доксорубицина в дозе 30 мг/м<sup>2</sup> к Гексалену и цисплатину (схема НАД) не привело к увеличению продолжительности ремиссий и выживаемости больных. Значительный интерес вызвало проведенное в Национальном раковом институте США исследование программы НехаCAF, в которой к комбинации СНФ добавлен метотрексат в дозе 40 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 8-й дни. У больных с распространенным раком яичника, не получавших ранее химиотерапию, схема НехаCAF наряду с высокой частотой общего ответа обусловила среднюю продолжительность ремиссии, равную 29 мес, полной ремиссии — более 30 мес. Однако у больных, ранее получавших химиотерапию, эффективность схемы НехаCAF оказалась значительно меньшей.

Тем не менее, попытки дальнейшего изучения комбинированной химиотерапии с Гексаленом для лечения больных с распространенным раком яичника не прекращаются. Прежде всего это относится к апробации 4-компонентных программ, обязательно включающих Гексален и цисплатин (табл. 2).

Частота ремиссий у первичных больных в результате применения программы Н-САР (см. табл. 2) достигла 96%. Программа СНAD, представляющая собой модифицированную комбинацию НАД с добавлением в 1-й день 800 мг/м<sup>2</sup> циклофосфана, привела к значительному увеличению частоты и длительности ремиссий по сравнению с 3-компонентной. Состоящая из тех же препаратов, что и схема СНAD, но с изменением режима и доз их введения, программа Н-САР способствовала достижению ремиссий у 96% больных, причем у 76% из них — полных при медиане выживаемости, превысившей 19 мес. Следует также отметить, что программа СНAD-V, несколько уступавшая предыдущей по частоте ремиссий, обусловила среднюю выживае-

Эффективность 2-компонентных программ комбинированной химиотерапии с Гексаленом при распространенном раке яичника (первичные больные и рецидивы)

Таблица 1

Программа комбинированной химиотерапии	Частота общего ответа (%)	Частота полных ремиссий (%)	Частота частичных ремиссий (%)
Гексален 150 мг/м <sup>2</sup> внутрь в 1–14-й дни, мелфалан 7 мг/м <sup>2</sup> в 1–5-й дни, повтор через 4 нед	52	28	24
Гексален 8 мг/кг внутрь в 1–21-й дни, флуороурацил 12 мг/кг в 1, 8, 15, 22-й дни, повтор через 7 нед	36	21	15
Гексален 200 мг/м <sup>2</sup> внутрь в 8–21-й дни, цисплатин 75 мг/м <sup>2</sup> в 1-й день, повтор через 3 нед	57	20	37
Гексален 150 мг/м <sup>2</sup> внутрь в 2–15-й дни, карбоплатин AUC 7 в 1-й день, повтор через 4 нед	77	27	50

Эффективность основных 4-компонентных программ комбинированной химиотерапии больных с распространенным раком яичника на базе Гексалена и цисплатина

Таблица 2

Программа комбинированной химиотерапии	Общая частота ремиссий (%)	Частота полных ремиссий (%)	Частота частичных ремиссий (%)	Медиана выживаемости (мес)
СhexFP циклофосфамид 150 мг/м <sup>2</sup> внутрь в 1–14-й дни, Гексален 150 мг/м <sup>2</sup> внутрь с 1-го по 14-й день, флуороурацил 600 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1–8-й дни, цисплатин 30 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1, 8-й дни	75	41	18	24 (при полном ответе)
СНАD циклофосфамид 600 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день, Гексален 150 мг/м <sup>2</sup> внутрь в 8–21-й дни, доксорубин 25 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день, цисплатин 50 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день	64	39	15,6	—
Н-САР Гексален 150 мг/м <sup>2</sup> внутрь в 1–14-й дни, циклофосфамид 350 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1–8-й дни, доксорубин 20 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й и в 8-й дни, цисплатин 60 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день	96	76	17	19
СНАP-II циклофосфамид 500 мг/м <sup>2</sup> в/в в 3-й день, Гексален 150 мг/м <sup>2</sup> внутрь в 4–14-й дни, доксорубин 30–50 мг/м <sup>2</sup> в/в в 3-й день, цисплатин 50 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день	73	36	11	—
СНАP-V циклофосфамид 100 мг/м <sup>2</sup> внутрь в 15–28-й дни, Гексален 150 мг/м <sup>2</sup> внутрь в 15–20-й дни, доксорубин 35 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день, цисплатин 20 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1–5-й дни	79	40	19,5	30,7

мость больных, равную 30,7 мес. Проведенное сопоставление схемы CHAD-V с программой НехаCAF показало преимущество первой в отношении увеличения продолжительности ремиссий и выживаемости больных. Вместе с тем, при проведении программы CHAD-V была значительно более выражена нейротоксичность вследствие синхронного действия Гексалена и цисплатина. Это исследование во многом способствовало тому, что в 80-е годы общепризнанным стандартом при лечении больных с распространенным раком яичника стала не программа CHAD-V, а режимы полихимиотерапии САМ (циклофосфан, адриабластин и цисплатин) или СР (циклофосфан и цисплатин). Тем не менее, при этом «золотом стандарте» средняя выживаемость больных оставалась в пределах 2 лет и не превысила достигаемую с помощью некоторых рассмотренных выше 4-компонентных программ с Гексаленом.

Высокая эффективность 4-компонентных схем, содержащих цисплатин и Гексален, побудила к специальному сравнению их со стандартными схемами САР и СР. В клинике Мейо (США) сопоставление результатов применения схем САР и СР и программы Н-САР не выявило преимуществ последней в отношении выживаемости больных при большей токсичности, что послужило причиной отказа от применения Гексалена в некоторых учреждениях, например, в университете Вандербильда (США) в течение нескольких лет. Однако результаты более длительного наблюдения за больными в клинике Мейо выявили значительное преимущество схемы Н-САР. Исследование это не было рандомизированным, но его результаты достаточно убедительны, так как при лечении по схеме Н-САР было значительно большее соотношение пациентов с отягощающими прогностическими факторами (больные с IV стадией заболевания, с низкодифференцированными опухолями и большими резидуальными массами). Более высокую эффективность программы Н-САР подтвердили также результаты последующих рандомизированных исследований в госпитале Маунт Синай в США и в университете Вандербильда [2], хотя рандомизированное исследование, ранее проведенное в Голландии, показало одинаковую частоту ремиссий и продолжительность жизни больных с распространенным раком яичника, леченных по схеме СНАР-V, САР и СР (табл. 3).

Вопрос о том, какая из этих программ в наибольшей мере соответствует стандарту химиотерапии у первичных больных, утратил остроту после появления данных о значительном преимуществе комбинации таксола с цисплатином над схемой СР. До этого таксол был успешно применен у больных раком яичника, резистентных к препаратам платины. С 90-х годов комбинация таксола с препаратами платины стала стандартом лечения больных с первичным распространенным раком яичника. В то же

**Таблица 3**  
**Сопоставление эффективности программ комбинированной химиотерапии Н-САР и СНАР-II со стандартными схемами САР и СР у больных с распространенным раком яичника (в скобках — результаты у больных с резидуальными опухолями > 3 см в диаметре)**

Программа химиотерапии	Общая частота ремиссий (%)	Средняя продолжительность ремиссий (мес)	Медиана выживаемости (мес)
СР	—	—	28 (30)
Н-САР	—	—	49 (55)
САР	69	—	5
СНАР-II	76	—	3
САР	—	16 (16)	26 (21)
Н-САР	—	22 (67)	47 (109)
СР	74	26	—
СНАР-V	80	26	—

время повторные исследования комбинации таксола и цисплатина, проведенные Группой онкогинекологии (GOG) Национального ракового института США, показали, что частота ремиссий достигла лишь 67%, а средняя продолжительность — 14 мес при медиане выживаемости, равной 26 мес, в связи с чем возникла необходимость поиска новых комбинаций с таксолом.

Поскольку комбинация таксола с карбоплатином менее эффективна, чем с цисплатином, и лучше переносится больными, а также с учетом ранее упомянутой высокой эффективности комбинации Гексалена с карбоплатином становится понятной идея 3-компонентной программы, состоящей из таксола (150 мг/м<sup>2</sup>), карбоплатина (AUC-5 по формуле Калверта) и Гексалена в дозе 150 мг/м<sup>2</sup> внутрь со 2-го по 15-й дни цикла — так называемая схема ТахСНех. Наблюдения, проведенные в Университете Вандербильда, показали, что больные легко переносили 6 циклов ТахСНех с повторением через 28 дней. Тромбоцитопения и тошнота III стадии отмечены лишь у 10% больных. Эффективность программы пока окончательно не оценена, но само исследование заслуживает пристального внимания.

По мере накопления опыта применения таксола в комбинации с препаратами платины возникла проблема лечения больных, резистентных к этим препаратам или имеющих ранние (до 6 мес) рецидивы после применения вышеназванных средств. Эффективность таксола при платинорезистентных формах опухолей яичника колеблется от 21 до 28%. В этом аспекте очень интересны данные о достижении при лечении Гексаленом длительных клинических ремиссий у 9 из 52 больных, резистентных к таксолу и платине [3]. При этом средняя выживаемость среди реагировавших положительно на лечение Гексаленом больных составила более 46 мес. У 6 больных из 20, резистентных к платине и таксолу, получавших Гексален в дозе 6 мг/м<sup>2</sup> в день в течение 21 дня с повторением циклов через 28 дней, был отмечен частичный объективный эффект [4]. Средняя выживаемость ответивших на монохимиотерапию больных составила 18,5 мес. Частота ремиссий была одинакова как у больных с неэффективно-

стью первичной химиотерапии или ранними рецидивами, так и со вторичной резистентностью к таксолу и препаратам платины, то есть с рецидивами, возникшими через 6 мес и более. На основании этих исследований Гексален признан стандартом, с которым в последнее время сравнивают эффективность новых химиотерапевтических препаратов у больных с опухолями яичника, резистентных к платине и таксолу. Более подробные данные об эффективности Гексалена в сравнении с наиболее широко используемыми в настоящее время при рецидивах распространенного рака яичника таксолом (паклитакселом) и топотеканом (гикамтином) представлены в табл. 4.

Таблица 4  
Сравнительная эффективность Гексалена, таксола и топотекана при рецидивах рака яичника

Характер рецидива	Частота ремиссий (%)		
	Гексален	Топотекан	Таксол
Чувствительные к препаратам платины	45,6	28,8	13,3
Резистентные к препаратам платины	14	13,3	6,7
После неэффективного лечения препаратами платины с таксолом или топотеканом	30	9,4	9,7

Согласно данным табл. 4 очевидны преимущества Гексалена (альтретамина) в качестве противоопухолевого препарата II линии в специфической и достаточно сложной клинической ситуации при рецидивах, особенно, когда исчерпаны возможности применения таксола и топотекана. Это заключение подтверждают сведения о том, что средняя выживаемость в группе леченных Гексаленом (80 нед) достоверно превышает этот же показатель для топотекана (61 нед) и таксола (43 нед). Имеются и другие сообщения о том, что при подобных рецидивах, возникших через 6 мес и более, с помощью Гексалена удается достичь 45% повторных ремиссий со средней продолжительностью, равной 8 мес. Процент общего ответа (полные и частичные ремиссии) возрастал в зависимости от длительности безрецидивного периода после первичного лечения и составил 67% при прогрессировании, возникшем позднее 24 мес [5].

Накопленный опыт применения Гексалена (альтретамина, гексаметилмеламина) позволяет определить его место в химиотерапии больных с распространенным раком яичника как активного монокимиотерапевтического агента, конкурирующего с другими цитостатиками в тех случаях, когда по тем или иным причинам у первичных больных невозможно проведение полихимиотерапии. Гексален в комбинации с препаратами платины и циклофосфаном способен существен-

но увеличить частоту ремиссий и их продолжительность, а также общую выживаемость больных по сравнению с результатами, получаемыми при проведении программ CP и CAP.

Определенные надежды возлагаются на Гексален в комбинации с таксолом в качестве программы химиотерапии первичных больных. Пока нет данных, противоречащих заключению о том, что Гексален достаточно эффективен и, возможно, не имеет пока альтернативы в качестве средства химиотерапии II линии больных с распространенным раком яичника с первичной или приобретенной резистентностью к препаратам платины, таксолу и к их сочетанию. Отсутствие значительно выраженной токсичности создает перспективы широкого применения Гексалена по приведенным выше показаниям наряду с изучением новых программ комбинированной химиотерапии с включением в них этого препарата.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Wharton GI, Rutledge F, Smith JP, et al. Hexamethylmelamin: an evaluation of its role in the treatment of ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1979; **33**: 133–48.
2. Greco FA, Johnson DH, Hairsworth JD. A comparison of hexamethylmelamine (altretamine), cyclophosphamide, doxorubicin and cisplatin (H-CAP) vs cisplatin, adriamycin, cyclophosphamide (CAP) in advanced ovarian cancer: long-term results. *Cancer Treatm Rev*; 47–56.
3. Manetta A, Mac Neill C, Lyter JA, et al. Analysis of prognostic factors and survival in patients with ovarian cancer treated with second-line hexamethylmelamine (altretamine). *Cancer Treatm Rev*; 1991; **18** (Suppl A): 23–30.
4. Hartenbach EM, Harris LS, Bailey HH, et al. Paclitaxel, carboplatin, and hexamethyl-melamine (taxchex) as first-line therapy for ovarian cancer. *Cancer J Sci Am* 1999; **5**: 348–55.
5. Rustin GJS, Nelstop AE, Crawford M, et al. Phase II Trial of oral altretamine for relapsed ovarian carcinoma: evaluation of defining response by serum CA 125. *J Clin Oncol* 1997; **15**: 172–6.

## HEXALEN (ALTRETAMINE, HEXAMETHYLMELAMINE) IN CHEMOTHERAPY OF ADVANCED OVARIAN CANCER

M.L. Gershanovich, M.E. Livshits,  
E.V. Mahnova

**Summary.** *The data on the use of Hexalen in chemotherapy of advanced ovarian cancer have been reviewed. Hexalen turned out to be effective as second-line chemotherapeutic drug for the treatment of advanced ovarian cancer.*

**Key Words:** ovarian cancer, chemotherapy, Hexalen.