

О.В. Пономарева
З.Д. Савцова

Институт экспериментальной
патологии, онкологии
и радиобиологии
им. Р.Е. Кавецкого
НАН Украины, Киев, Украина

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ВОЗМОЖНОСТЯХ ОКСАЛИПЛАТИНА В ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЯХ

Ключевые слова: химиотерапия, комбинированные режимы, оксалиплатин, таргетные препараты, эффективность, безопасность, колоректальный рак, рак желудка, рак поджелудочной железы, злокачественные опухоли билиарного тракта, мелкоклеточный рак легкого, рак яичника, неходжкинские лимфомы, хронический лимфолейкоз (синдром Рихтера), экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома.

Резюме. Проанализированы результаты клинических испытаний, в том числе представленные на ASCO 2011, которые обосновывают эффективность и безопасность применения различных оксалиплатинсодержащих режимов в лечении больных с солидными опухолями в различных клинических ситуациях.

Одним из важнейших компонентов современных программ лечения больных со злокачественными новообразованиями является химиотерапия (ХТ). Разработка и внедрение в клиническую практику новых высокоэффективных препаратов позволило в последнее десятилетие повысить эффективность противоопухолевой терапии в различных клинических ситуациях. Результатом действия большинства химиотерапевтических препаратов является индукция последовательных необратимых событий, приводящих опухолевую клетку к гибели путем апоптоза. Особое место в этом аспекте занимают препараты, относящиеся к группе комплексных соединений платины. С момента открытия цисплатина Б. Розенбергом в 1960 г. как соединения, обладающего противоопухолевой активностью, прошло более 50 лет, однако за это время интерес к комплексным соединениям платины не уменьшился.

Оксалиплатин (ОХ, цис-[оксалато(транс-L-1,2-ДАСН)платина]) — производное платины 3-го поколения, единственный энантиомер, представляет собой водорастворимое комплексное соединение, в котором атом платины образует комплекс с оксалатом (входит в активную группу) и 1,2-диаминоциклогексаном (носитель) [1]. Активированные метаболиты ОХ образуют внутринитевые аддукты «платина-ДНК»; это приводит к возникновению перекрестных сшивок нитей ДНК (меж- и внутринитевых, блокирующих репликацию ДНК) и гибели клеток. Эффект не является фазовоспецифичным. Чувствительность к ОХ зависит от уровня экспрессии в клетках ДНК полимеразы бета [2]. В предклинических исследованиях продемонстрирована активность ОХ в отношении ряда линий опухоле-

вых клеток человека (лимфоидного, моноцитарного, эпителиального и меланоцитарного происхождения) [2, 3], а также его синергизм или аддитивный эффект с другими противоопухолевыми препаратами *in vitro* и *in vivo* и отсутствие перекрестной резистентности с флуороурацилом (ФУ), цисплатином (ЦП), карбоплатином (КП), паклитакселом (ПаклТ), доксорубицином (Докс), иринотеканом (Ири) [4–8].

В организме ОХ подвергается быстрой неферментативной биотрансформации с образованием реактивных промежуточных соединений, которые связываются с белками плазмы и эритроцитами. Стабильные концентрации в плазме достигаются в течение 1-го цикла лечения (без дальнейшего повышения после одно- или многократного введения), однако происходит постепенное накопление платины в эритроцитах. Продукты биотрансформации выводятся в основном почками, в 3 фазы по экспоненциальной зависимости.

ОХ отличается от ЦП и КП спектром токсичности (отсутствует ото- и нефротоксичность), имеет хорошую переносимость, не оказывает токсического действия на сердце и печень; аллергические реакции наблюдаются всего в 0,5% случаев [8–10]. Дозолимитирующей является периферическая сенсорная нейропатия (ПСН); ее I–IV степень встречается у 76–95% пациентов. ПСН может быть непосредственной и кумулятивной. Она проявляется дистальной или парафарингеальной дизестезией и/или парестезией, чаще возникающей при вдыхании холодного воздуха или приеме холодных напитков во время введения препарата («холодовая гиперчувствительность»). Фаринголарингеальные нарушения (их частота 1–2%) исчезают без

лечебных мероприятий в течение нескольких минут, никогда не сопровождаются бронхоспазмом или гипоксией. Дизистезия или парестезия конечностей могут появляться в случае длительного лечения. Риск развития функциональных расстройств составляет 10,0–15,0% при достижении кумулятивной дозы препарата 780–800 мг/м². ПСН ОХ носит обратимый характер, исчезая у большинства пациентов через 13 нед–6 мес после прекращения лечения. Нейротоксичность ОХ проявляется повреждением только чувствительных нейронов. Уменьшить частоту ее проявления можно продлением инфузии ОХ с 2 до 6 ч, назначением растворов кальция и магния, карбамазепина, габапентина, глутатиона, амифостина; в ряде случаев эффективно увеличение интервалов между курсами на 1–2 нед [8, 10, 11]. На ASCO 2011 представлены результаты нескольких исследований, направленных на изучение механизма нейротоксичности ОХ и поиск средств, уменьшающих ее. В частности, было показано, что в развитии «холодовой гиперчувствительности» существенную роль играет периферический холодовой рецептор (кожи и слизистых оболочек) TRPM8 (transient receptor potential melastatin 8). Полагают, что TRPM8 может быть потенциальной мишенью при разработке средств для снижения острой ОХ нейротоксичности, а также прогностическим маркером в отношении риска ее развития [12]. В исследовании [13], проведенном в группе пациентов, у которых в результате лечения по поводу колоректального рака (КРР) III–IV стадии развилась хроническая ОХ-индуцированная ПСН, было показано, что эффективным средством, снижающим ее проявления, является антидепрессант дулоксетин (duloxetine). Этот препарат в дозе 60 мг/день успешно применяют при диабетической нейропатии. Были также представлены данные исследования II фазы (GONE), в котором в качестве препарата для снижения риска развития нейропатии II степени и выше при проведении ХТ по схемам FOLFOX4 или mFOLFOX6 использовали средство японской традиционной медицины TJ-107 (goshajinkigan). TJ-107 продемонстрировал выраженный нейропротективный эффект без снижения уровня ответа на противоопухолевое лечение, что позволило авторам указать на целесообразность проведения исследования III фазы [14]. При длительном использовании ОХ может наблюдаться также ухудшение общего состояния пациентов (усталость, головные боли, общее недомогание). Продemonстрирована выраженная связь усиления перечисленных симптомов с повышением уровня провоспалительных цитокинов и их растворимых рецепторов (IL6, sTNF-R1, IL1-RA) в сыворотке крови больных КРР, получающих ОХ-содержащую ХТ. Эти данные могут послужить основой совершенствования терапии сопровождения [15].

Хорошая переносимость, удобство режима использования, эффективность в сочетании с другими противоопухолевыми препаратами и отсутствие перекрестной резистентности явились предпосылками для достаточно широкого клинического применения ОХ.

В первую очередь следует упомянуть об использовании препарата в комбинированных схемах *адьювантной ХТ* (АХТ) у пациентов, прооперированных по поводу *КРР III стадии*, а также при *метастатическом КРР* (мКРР). Клиническая эффективность ОХ-содержащих режимов в упомянутых ситуациях убедительно продемонстрирована во множестве исследований (как в 1-й, так и во 2-й линии ХТ, в различных комбинациях с химиопрепаратами других групп, а также с препаратами целенаправленного (таргетного) молекулярного действия). Анализ результатов этих исследований проведен в детальных обзорах и оригинальных статьях, опубликованных ранее в журнале «Онкология» [11, 16–18], которые могут быть рекомендованы заинтересованным читателям. Наиболее часто используемым ОХ-содержащим режимом является FOLFOX [19]. Для оценки отдаленных результатов его адьювантного использования при КРР создан регистр ACCELOX (Adjuvant Colon Cancer with Eloxatin (oxaliplatin)/5FU), обобщающий информацию о пациентах восточной, юго-восточной Азии, Океании, Латинской Америки, Ближнего Востока и Африки (характеристика заболевания/пациента до, в течение лечения и спустя 6–36 мес после окончания лечения), принимавших участие в соответствующих клинических исследованиях. В 2010 г. в регистр было включено 1548 пациентов (1315 из них получали ХТ по схеме FOLFOX), средний возраст составил 58,2 (18,2–89,2) года; 72,7% — с III, 27,3% — с II стадией КРР. Медиана числа курсов — 12 (ОХ в дозе 74 мг/м², при меньшем числе курсов — 85 мг/м²). 75% пациентов получили лечение в рекомендованном объеме. Результаты заключительной оценки FOLFOX будут представлены позднее [20].

В 2011 г. на 47-м конгрессе ASCO представлены данные ряда новых исследований ОХ в различных клинических ситуациях у больных КРР. В частности, проведено изучение ОХ-содержащих схем *неоадьювантной химиолучевой терапии* (НАХЛТ) при *местно-распространенном* (МР) КРР; исследуются комбинации ОХ-содержащих режимов с таргетными препаратами. В исследовании II фазы, включавшем 104 пациента (Т3–4, 12 см от анального отверстия), сравнивали эффективность неоадьювантного сочетания ЛТ (54,4 Гр фракциями по 1,8 Гр) с двумя режимами ХТ: Кап (1200 мг/м²/день на протяжении ЛТ) + Ири (50 мг/м² в/в еженедельно, х 4) и Кап (1650 мг/м²/день на протяжении ЛТ) + ОХ (50 мг/м² в/в еженедельно, х 5). Хирургическое вмешательство проведено спустя 4–8 нед после НАХЛТ; спустя 6 нед — АХТ (ОХ 85 мг/м², КФ 400 мг/м², ФУ 400 мг/м² в/в болюсно, ФУ 2400 мг/м²/46-часовой инфузией; каждые 2 нед, х 9). Оба режима продемонстрировали благоприятные отдаленные результаты: 4-летняя общая выживаемость (ОВ) составила 85 и 75%, безрецидивная выживаемость (БРВ) — 66 и 56% соответственно [21]. В исследовании III фазы CAO/ARO/AIO-04 сравнивали у пациентов

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОПЫТ

с МР КРР эффективность предоперационного сочетания ЛТ (50,4 Гр, 28 фракций) с введением ФУ (250 мг/м²/день; 1–14-й и 22–35-й день) или ФУ (тот же режим) + ОХ (50 мг/м²/день; 1; 8; 22; 29-й день). Объективный ответ (ОО) — 21,0 и 21,9%, полный патологический ответ (pCR) — 13,1 и 17,6% ($p = 0,033$); токсичность III–IV степени — 21,6 и 22,9% соответственно. R0 резекции в обеих подгруппах проведены у 95,4% пациентов. В 1-й подгруппе проведена АХТ ФУ, во 2-й — по схеме FOLFOX6. Наблюдение больных с целью оценки ОВ и БРВ продолжается [22].

В исследовании II фазы EXPERT-C оценивали эффективность включения цетуксимаба (Цет, ежедневно) в неоадьювантное и адьювантное (4 цикла после тотальной мезоректальной эксцизии) лечение по схеме CAPOX больных раком прямой кишки (РПК) высокого риска. В подгруппе CAPOX + Цет (по сравнению с подгруппой CAPOX) отмечено достоверное увеличение ОО (70 vs 50%, $p = 0,038$) и 3-летней ОВ (96 vs 81%, HR 0,27, $p = 0,035$), в то время как 3-летняя БРВ почти не отличалась (81 vs 80%, HR 0,81, $p = 0,668$) [23]. В многоцентровом исследовании, включающем 70 больных РПК (T3–4N0–1M0, ECOG < 2), изучали эффективность добавления к НАХЛТ бевацизумаба (Бев). Всем пациентам было проведено стандартную ЛТ (суммарно 50,4 Гр), ХТ по схеме CAPOX + Бев (5 мг/кг; 1; 15; 29-й день). Добавление Бев не сопровождалось повышением частоты периоперационных осложнений или летальности. pCR наблюдали у 17,4%, снижение стадии (Т или N) — у 46,4 и 49,3% соответственно; хирургическое вмешательство (R0) проведено у 96%. Сделан вывод о хорошей переносимости исследованного режима, однако частота pCR не отличалась существенно от таковой при использовании аналогичной НАХЛТ без Бев [24].

Одним из подходов к повышению эффективности лечения при мКРР может быть сочетание системной ХТ с внутриартериальным (в/а) введением препаратов. Пациентам (41) с резистентными метастазами КРР в печень (ранее все больные получали ОХ, 53% — Ири) в печеночную артерию вводили ОХ (85–100 мг/м², инфузия более 2 ч) и в/в — ФУ+КФ или FOLFIRI каждые 2 нед. 14 пациентов дополнительно получали Бев, 10 — Цет. Лечение проводили до прогрессирования заболевания, хирургического вмешательства/радиоабляции, появления непереносимой токсичности; медиана — 8 курсов (4–16). Токсичность III–IV степени: нейротоксичность, фебрильная нейтропения — 15%; тромбоцитопения, кожные реакции — 10%. Контроль течения болезни достигнут в 85%: ОО — в 39% (1 полный ответ), стабилизация — в 46%. Резекция/радиоабляция выполнены у 16 (39%) пациентов, в 5 случаях отмечен pCR [25]. В исследовании II фазы OPTILIV оценивали у больных с нерезектабельными метастазами в печень схему лечения, включавшую введение (хрономодулированное или стандартное) в печеночную артерию Ири (180 мг/м² в 1-й день) + ФУ (2800 мг/м²/день во

2–3/4-й день) + ОХ (85 мг/м²/день во 2–3/4-й день) каждые 2 нед и в/в Цет (500 мг/м² в 1-й день в 10:00–12:30). 82% пациентов имели билатеральное поражение печени, среднее количество метастазов — 7 (2–30), наибольший диаметр — 38 мм (11–150); 61% получили ранее 2 и больше циклов системной ХТ. Среднее количество курсов — 4 (1–12). ОО — 43,4% (10/23); в 30,4% (7/23) случаев проведено хирургическое вмешательство. 17 пациентов живы с медианой продолжительности жизни более 16 мес. Токсичность III–IV степени: нейтропения — 39%, боли в животе — 30%, хроническая усталость — 22%, лейкопения — 17%. Продолжается набор пациентов в исследование для статистической оценки результатов [26]. Представляют интерес результаты исследования II фазы FOLFOXIRI + Цет (500 мг/м²) у пациентов с мКРР (KRAS wt). ОО — 70%: полный ответ — 13%, частичный — 57%; стабилизация — 27%. Резекция печени (R0) проведена у 30% больных (57% имели метастазы в печень). Медиана времени до прогрессирования (TTP) — 11 мес. 1-летняя — ОВ 53,4%, медиана ОВ не достигнута [27]. В исследовании I/II фазы оценивают эффективность у больных мКРР комбинации режима XELOX с Бев и иматинибом (Има). Последний является ингибитором тирозинкиназного рецептора тромбоцитарного фактора роста (PDGF β) и усиливает тормозящее действие Бев на ангиогенез. У 49 пациентов (средний возраст 63 года) проведено 535 циклов терапии, в среднем — 10 (1–32) в течение 6 мес (0–19). ОО (полный и частичный) — 47%, медиана БРВ — 11,1 мес; БРВ до 18 мес — 21% случаев. 1- и 1,5-летняя ОВ — 86,0 и 75,4% соответственно. У 5% пациентов проведена резекция/радиоабляция. Токсичность III–IV степени: ПСН — 26%, диарея — 16%, рвота — 6%, недомогание — 6% [28].

Проводятся доклинические исследования и клинические испытания I фазы, направленные на поиск новых мишеней молекулярного воздействия при химиорезистентном КРР. В качестве потенциальной мишени идентифицирован, в частности, тирозинкиназный рецептор фактора роста фибробластов (FGFR4), ингибирование которого подавляет пролиферацию и усиливает апоптоз клеток КРР как с мутантным (mt), так и диким (wt) KRAS, тормозит миграцию клеток с KRAS mt. Ингибирование FGFR4 в комбинации с апоптогенным действием ФУ + ОХ может стать новой стратегией лечения [29]. В январе 2011 г. открыто исследование I фазы по оценке многоцелевого ингибитора тирозинкиназных рецепторов TK1258 (Dovitinib) в комбинации с Кап и ОХ у пациентов с распространенным КРР или раком желудка (РЖ). TK1258 ингибирует тирозинкиназы рецепторов фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR 1, 2, 3), фактора роста фибробластов (bFGFR 1, 2, 3), тромбоцитарного фактора роста (PDGFR) и c-KIT. Активация перечисленных рецепторов характерна для агрессивного КРР и РЖ, резистентных к анти-VEGF терапии. TK1258

испытывают в 4 дозах (200; 300; 400; 500 мг в течение 5 дней, 2 дня перерыв), Кап и ОХ — в стандартных дозах [30]. Заканчивается набор пациентов с ранее нелеченым мКРР в исследовании I фазы комбинации dasatinib (ингибитор нерцепторной тирозинкиназы SRC) с Кап, ОХ и Бев. При доклиническом изучении показано, что этот ингибитор усиливает противоопухолевую активность химиопрепаратов, стандартно используемых при КРР. ОХ (130 мг/м²) и Бев (7,5 мг/кг) вводили в/в в 1-й день каждого цикла; Кап (850 мг/м² в 1–14-й день) и dasatinib (50 мг 2 раза в день или 70 мг 1 раз в день) перорально. На основании оценки токсических проявлений (фебрильная нейтропения, нейтропения, анорексия, диарея, недомогание, анемия, дегидратация, гастроинтестинальная перфорация) и ответа на лечение (частичный ответ — у 3, стабилизация — у 6 из 13 пациентов) исследуемый режим рекомендован ко II фазе испытаний (dasatinib в дозе 70 мг 1 раз в день) [31].

У отдельных когорт больных КРР возможности ХТ существенно ограничены в связи с сопутствующими заболеваниями или общей ослабленностью организма. К таким относятся очень пожилые пациенты и больные диабетом II типа. Поэтому заслуживают внимания представленные на ASCO 2011 данные о хорошей переносимости и эффективности у очень пожилых больных (70–82 года, средний возраст — 76 лет) с распространенным КРР метрального режима, включающего ОХ (65 мг/м²) + Бев (7,5 мг/кг) в 1-й день, Кап (1000 мг) во 2–15-й день 3-недельного цикла; 12 циклов. ОО наблюдали в 50,1% случаев, клиническое улучшение — в 86,7%; качество жизни (QoL) повысилось у всех пациентов. Токсичность IV степени — 1 случай. Медиана БРВ — 12,3, ОВ — 23,5 мес; 6-месячная БРВ — 82%, 12-месячная ОВ — 78,8% [32]. В доклинических исследованиях продемонстрирована цитотоксичность для клеточных линий КРР человека (H29 и HCT116) гипогликемического препарата, применяемого у больных диабетом II типа, — метформина, а также усиление им цитотоксического действия ФУ, ОХ и Ири [33].

В течение длительного времени продолжается поиск эффективных режимов лекарственной терапии при **РЖ и гастроэзофагеальном раке**, однако количество терапевтических опций остается весьма ограниченным, особенно при распространенном и метастатическом процессе. Из результатов исследований последних лет наиболее важными представляются данные крупного многоцентрового исследования III фазы CLASSIC, в котором сравнивали выживаемость пациентов (всего 1035) после операции по поводу РЖ II, IIIA, В стадии при отсутствии дальнейшего лечения или при проведении АХТ в режиме XELOX (Кап + ОХ). 3-летняя БРВ составила 60 и 74% соответственно, риск рецидива заболевания на 44% ($p < 0,0001$) меньше у получавших АХТ. Профиль безопасности не отличался от наблюдаемого в предыдущих исследованиях XELOX с участием больных КРР [34]. На ASCO 2011 пред-

ставлены результаты еще нескольких исследований I–III фазы, в которых изучали переносимость и эффективность ОХ-содержащих режимов в комбинации с таргетными препаратами у пациентов с опухолями вышеназванных локализаций. В исследовании AGMT Gastric 3 II фазы, сравнивающем ОХ + Ири + Бев и доцетаксел (ДоцТ) + Бев в лечении неоперабельных больных РЖ, показано хорошую переносимость этих режимов, эффективность будет оценена в дальнейшем [35]. Изучение результативности режима DOCOX (ДоцТ + ОХ) с/без Цет у пациентов с метастазирующим гастроэзофагеальным раком и/или РЖ не выявило клинически значимого повышения эффекта лечения при добавлении в схему лечения Цет [36]. Проводится набор пациентов в исследование II–III фазы для оценки токсичности и эффективности (уровень ответа в зависимости от статуса (mt/wt) генов *KRAS*, *BRAF* и *PIK3CA*) комбинированных режимов EOC (эпирубицин + ОХ + Кап) и EOC + панитумумаб — МкАТ к EGFR [37]. Начато исследование I фазы у больных распространенным гастроэзофагеальным раком комбинации ОХ + ДоцТ + вандетаниб — двойного ингибитора VEGFR/EGFR [38].

В настоящее время нет стандартных режимов паллиативной ХТ больных **раком билиарного тракта (ВТС)**. Наиболее часто используют ФУ или гемцитабин (Гем) +/- соединения платины. В исследовании II фазы была оценена эффективность режимов FOLFOX-6 у 49 ранее нелеченых пациентов с нерезектабельным ВТС (средний возраст — 60 лет (35–80); в 85% случаев имелись метастазы. Локализация первичной опухоли: желчный пузырь (14 пациентов), внутривеночная холангиокарцинома (28), внепеченочная холангиокарцинома (7). Проведено 210 циклов ХТ (в среднем 4,29 циклов). ОО — 16,3%, контроль течения заболевания — 61,7%, медиана времени до прогрессирования — 3,8 мес, продолжительность жизни — 10,77 мес (7,92–13,62). Сделан вывод об эффективности и хорошей переносимости FOLFOX-6 [39]. В 2011 г. представлены результаты первого большого исследования III фазы, сравнивающего эффективность режимов GEMOX и GEMOX/эрлотиниб (Э) в 1-й линии ХТ пациентов с нерезектабельным ВТС. В исследовании рандомизированы 268 пациентов (средний возраст — 61 год (30–82 года); холангиокарцинома диагностирована у 180 (67,2%) больных, рак желчного пузыря — у 82 (30,6%), ампулы или фатерова соска — у 6 (2,2%); статус ECOG 0–2. Режим ХТ: Гем 1 г/м² + ОХ 100 мг/м² с/без Э 100 мг/день ежедневно каждые 2 нед. При медиане наблюдения 13,9 мес (6,7–25,0) медиана БРВ составила 5,8 мес в группе GEMOX/Э и 4,2 мес в группе GEMOX ($p = 0,08$). В подгруппе пациентов с холангиокарциномами разница БРВ была более выраженной — 5,9 vs 3,0 мес соответственно ($p = 0,04$). Не отмечено статистически существенной разницы в медиане ОВ — 9,5 vs 9,5 мес ($p = 0,611$). Проводятся оценки эффективности лечения в зависимости от статуса рецептора эпидермаль-

ного фактора роста (EGFR/HER1) [40]. В исследовании, включавшем 200 пациентов с распространенной *гепатоцеллюлярной карциномой* (наличие метастазов у 36%, сопутствующий цирроз у 86%) была оценена переносимость и эффективность режима GEMOX. ОО (полный + частичный) — 21%, контроль течения заболевания (ОО + стабилизация) — 62%, медиана БРВ — 6 (4,5–10) мес, ОВ — 10,5 (9–13) мес. У 10 пациентов стало возможным хирургическое лечение. ОО и ОВ были выше при отсутствии цирроза. Наличие ОО ассоциировалось с существенным удлинением медианы ОВ (14 vs 6 мес, $p = 0,019$) и снижением уровня риска (HR = 0,46, $p = 0,002$) [41].

Имеются результаты клинических испытаний режима GEMOX при лечении больных *раком поджелудочной железы (РПЖ)*. В крупном исследовании III фазы GERCOR/GISCAD сравнивали эффективность GEMOX (Гем в дозе 1 г/м², 100-минутная инфузия в 1-й день + ОХ в дозе 100 мг/м² во 2-й день; каждые 2 нед) и монотерапии Гем (1 г/м², 30-минутная инфузия еженедельно) у больных нерезектабельным РПЖ. Группы сравнения включали 157 и 156 больных. ОО составил 28,7 vs 16,7% ($p = 0,02$), медиана времени до прогрессирования — 5,5 vs 3,7 мес ($p = 0,04$), клиническое улучшение — 38,9 vs 29,2%, $p = 0,05$, медиана ОВ — 9,0 vs 7,1 мес ($p = 0,13$, HR 1,2), 8-месячная выживаемость — 56,0 vs 45% соответственно. В подгруппах пациентов с МР РПЖ (30%) медиана ОВ составила 10,3 мес при обеих схемах лечения, у пациентов с метастатическим РПЖ (70%) — 8,5 мес (GEMOX) против 6,7 мес (Гем) ($p = 0,17$, HR 1,21) [42]. В исследовании II фазы оценивают эффективность комбинации GEMOX в качестве НАХТ у пациентов с резектабельным РЖ, которые получили 4 цикла ХТ (Гем в дозе 1 г/м², 100-минутная инфузия + ОХ в дозе 80 мг/м²; каждые 2 нед) до операции (R0/R1) и 5 циклов АХТ Гем. Из включенных в исследование 34 больных (средний возраст составил 70 лет, ECOG 0/1) после проведения НАХТ хирургическое лечение получили 24 (R0 18, R1 6) пациента. pRR 0–50% наблюдали у 21, > 50% — у 3 пациентов. Конечной точкой исследования является 18-месячная ОВ (достижение уровня $\geq 73\%$). При текущем наблюдении 15 пациентов не имеют рецидива, 4 живы с прогрессированием заболевания, 14 умерли, 1 получает НАХТ. Окончательные результаты будут оценены позднее [43]. В январе 2011 г. начато исследование I/II фазы по изучению комбинации ингибитора PARP (Poly(ADP-ribose) polymerase) АВТ 888 с FOLFOX-6 у пациентов с метастатическим РПЖ. Предполагают, что ингибиторы PARP могут усиливать ДНК-повреждающее действие препаратов платины, особенно в том случае, когда в опухолевых клетках нарушены механизмы репарации ДНК. При РПЖ часто наблюдается дефектность репарации ДНК, связанная с нарушениями экспрессии и функции BRCA2, FANCD2, PTEN и белков системы репарации неспаренных основа-

ний. Синергизм АВТ 888 и ОХ продемонстрирован в доклинических исследованиях [44].

При изучении эффективности ОХ у больных *немелкоклеточным раком легкого (НМКРЛ)* было показано, что монотерапия ОХ приводит к ОО в 15% случаев [45]. Исследования комбинированных ОХ-содержащих режимов показали следующие уровни ОО: с винорелбином — 35%, с Гем — 26–36%, с ДоцТ — 19%, ПаклТ — 25% [9]; подтверждено положительное влияние НАХТ на выживаемость больных НМКРЛ III стадии, улучшен контроль симптомов заболевания и QoL пациентов [45, 46]. Перспективные данные об эффективности режима ДоцТ (75 мг/м² в 1-й день) + ОХ (70 мг/м² во 2-й день) каждые 3 нед в качестве 2-й линии ХТ при НМКРЛ получены в исследовании II фазы АТОМ 019; режим рекомендован к III фазе исследования [63]. Продемонстрирована активность комбинации винорелбин/ОХ в лечении больных НМКРЛ IV стадии, имевшим противопоказания к ЦП-содержащий ХТ [48]. Однако ХТ при НМКРЛ достигла определенного пика терапевтической возможности, исследуются схемы ее комбинации с таргетными препаратами [49, 50]. Хорошо переносимым и активным у пациентов с НМКРЛ является триплет пеметрексед (Пем) + ОХ + Бев. Данные об эффективности этой комбинации при НМКРЛ IV стадии во 2-й линии лечения были представлены на ASCO 2007 г., в 1-й линии лечения — на ASCO 2008 г. (Пем 500 мг/м² + ОХ 120 мг/м² + Бев 15 мг/м², 21-дневный цикл, x 6; Бев до прогрессирования или непереносимой токсичности; НМКРЛ IIIВ/IV СТАДИИ) и ASCO 2011 (Пем 500 мг/м² + ОХ 100 мг/м² + Бев 7,5 мг/м², 21-дневный цикл, x 6; Пем и Бев до прогрессирования или непереносимой токсичности; НМКРЛ IV стадии) [51, 52]. В исследовании II фазы продемонстрированы удовлетворительный профиль токсичности и клиническая активность комбинации ДоцТ 70 мг/м² + ОХ 100 мг/м² + Бев 15 мг/м² (21-дневный цикл, x 6) в 1-й линии лечения больных (западная популяция) НМКРЛ IIIВ/IV стадии [53].

Препаратами выбора при лечении больных *раком яичника (РЯ)* являются производные платины, поэтому проведен ряд исследований по изучению активности ОХ при диссеминированном РЯ. Замена ЦП на ОХ в классической комбинации с циклофосфамидом (ЦФ) не сопровождалась снижением объективного ответа при значительно меньшей токсичности [54]. В 1996–2002 гг. опубликованы результаты нескольких исследований, в которых ОХ был изучен в монорежиме в качестве 2-й линии ХТ у пациенток с прогрессированием заболевания на фоне платинат- или токсансодержащей терапии. Полученные данные четко указывали на целесообразность альтернативного применения ОХ у резистентных больных [53–57]. На ASCO 2001 были представлены результаты многоцентрового исследования II фазы по сравнительной оценке ОХ (130 мг/м²) и топотекана (Топ) (1,5 мг/м²) во 2-й ли-

нии ХТ после цисплатинсодержащих режимов лечения: ОО — 11,4 и 8,9%, нейтропения II–IV степени — 3,9 и 94,0% соответственно. На ASCO 2003 продемонстрированы данные об эффективности ОХ (130 мг/м²) в качестве 2–4-й линии ХТ у больных РЯ, получавших ранее ЦП, и таксаны, Топ, липосомальный Докс; а также данные разных групп исследователей (Франции, Италии, Великобритании, Германии, США) о высоких возможностях ОХ-содержащих режимов комбинированной ХТ (ПаклТ + ОХ (100 мг/м²) + ЦП; ОХ (85 мг/м²) + ФУ + КФ; ДоцТ + Гем + ОХ (70 мг/м²); ОХ (100 мг/м²) + Гем; ОХ (130 мг/м²) + ПаклТ) [4]. Совсем недавно были доложены результаты исследования II фазы, показывающие, что комбинация ОХ 130 мг/м² + Докс 50 мг/м² (каждые 3 нед) эффективна во 2-й линии ХТ при рецидивном РЯ: ОО — 55,1% (полный ответ — 24,1%, частичный — 31%; медиана времени до прогрессирования болезни — 10,7 мес, 1-летняя ОВ — 89%, медиана ОВ не достигнута). Интересно то, что не было отмечено статистически существенных отличий перечисленных показателей между подгруппами пациенток с ЦП-чувствительным и ЦП-резистентным РЯ [58].

ХТ на основе ОХ имеет хорошие перспективы при *злокачественных новообразованиях лимфоидной ткани*, в частности, *при рецидивирующих/резистентных неходжкинских лимфомах (НХЛ)* [59–64]. Препарат можно использовать вместо ЦП в схеме, включающей дексаметазон, цитарабин (Цит) в высоких дозах и ЦП [65], и сочетать со схемой СНОР для лечения крупноклеточной НХЛ [59–62]. Монотерапия ОХ позволила достичь ремиссии (правда, только частичной) у 26% больных [27]; при сочетании ОХ с другими препаратами (включая таргетные) общая частота ремиссий колебалась от 50 до 80% (полных ремиссий — 10–53%); основным побочным эффектом было угнетение кроветворения [59–61]. В последние годы привлекает внимание эффективность ОХ в комбинированной терапии пациентов с поздними стадиями *хронического лимфолейкоза (ХЛЛ)*, резистентными к флударабину (Флуд), и с трансформацией в *синдром Рихтера*, который проявляется как возникновение НХЛ с высокой степенью злокачественности на фоне ХЛЛ. Синдром развивается приблизительно у 4% больных ХЛЛ [66, 67]; его могут спровоцировать вирусные инфекции (в частности, вирус Эпштейна — Барр) или появление генетического дефекта внутри клона опухолевых клеток ХЛЛ. Для лечения синдрома Рихтера используют различные схемы ХТ [68, 69], в том числе, включающие ритуксимаб (Ритукс) [70, 71]. Частота ремиссий при использовании таких схем от 7 до 41%. Анализ, в котором приняли участие 130 больных, получавших лечение в последние 30 лет, показал, что на фоне любой ХТ, медиана продолжительности жизни больных с синдромом Рихтера составляет 8 мес [67]. Проведены исследования I–II фазы схемы OFAR (ОХ, Флуд, Цит и Ритукс) при синдро-

ме Рихтера и резистентном к Флуд ХЛЛ. Авторы исследования предположили, что сочетание Флуд и Цит способно повышать чувствительность лейкозных клеток к ОХ за счет блокирования репарации ДНК [72]. Схема OFAR предусматривала введение повышенных доз ОХ (17,5; 20 или 25 мг/м²/сут в 1–4-й день) (I фаза), Флуд (30 мг/м² во 2–3-й день), Цит (1 г/м² во 2–3-й день), Ритукс (375 мг/м² в 3-й день 1-го цикла и 1-й день последующих циклов) и пег-филграстима (6 мг на 6-й день). Препараты вводили каждые 4 нед, максимальное число циклов — 6. Дозолимитирующей считали любую негематологическую токсичность III степени и более. Лечение получили 50 больных (20 — с синдромом Рихтера, 30 — с ХЛЛ), не моложе 18 лет (60% больных с синдромом Рихтера и 47% с ХЛЛ были в возрасте ≥ 60 лет), общее состояние по шкале Zubrod 0–2 балла, без неконтролируемых угрожающих жизни инфекций, с сохраненной функцией печени и почек. Максимально переносимая доза ОХ составила 25 мг/м²/сут. Дозолимитирующей токсичности не отмечено. При синдроме Рихтера общая частота ремиссий достигла 50%, при резистентном к Флуд ХЛЛ — 33%. У 14 больных в возрасте ≥ 70 лет общая частота ремиссий составила 50%. Ремиссия достигнута у 7 (35%) из 20 больных с del 17p, у 2 (29%) из 7 больных с del 11q, у всех 4 больных с трисомией 12 и у 2 (40%) из 5 больных с del 13q. Медиана продолжительности ремиссии — 10 мес. Превосходство эффективности OFAR над схемами на основе ЦП [69, 73] объясняют заменой ЦП на ОХ, добавлением Ритукс и значительным наращиванием дозы Цит. Эффективность OFAR в наблюдаемой группе больных представляет особый интерес, так как у большинства из них имелись неблагоприятные прогностические признаки: 90% пациентов с ХЛЛ и 75% с синдромом Рихтера в прошлом получили 2 и более схемы ХТ. Еще более важно, что у 58 и 33%, соответственно, имелась del 17p, а у 67 и 33% были множественные делеции. Хотя у больных с del 17p аналоги пуринов обладают минимальной противоопухолевой активностью, OFAR продемонстрировала эффективность, сходную с таковой алемтузумаба при ХЛЛ с делецией 17p [74, 75]. Следует отметить, что на достижение ремиссии не влияло наличие вируса Эпштейна — Барр, хотя известно, что кодируемые данным вирусом последовательности РНК чаще обнаруживаются при более поздней стадии ХЛЛ по Rai и что наличие этих последовательностей связано с более короткой продолжительностью жизни [76]. Эффективность OFAR у больных с делецией 17p и у больных старше 70 лет обосновывает целесообразность проведения более крупных исследований данной схемы.

Весьма интересны представленные на ASCO 2011 результаты исследования, в котором оценивали эффективность и переносимость режима GELOX (Гем 1000 мг/м² в/в 1-й и 8-й день; ОХ 130 мг/м² в/в 1-й день; l-аспарагиназа 5000 МЕ/м² в/в 1–7-й день) с

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОПЫТ

последующей ЛТ (суммарно 46–56 Гр) в 1-й линии лечения больных *экстранодальной НК/Т-клеточной лимфомой (ENKTL)* IЕ/IIЕ стадии. В настоящее время не разработаны стандарты терапии при этом заболевании; СНОР, СНОР-подобные или антрациклинсодержащие схемы малоэффективны, так как ENKTL экспрессируют Pgr и обладают множественной лекарственной резистентностью. Объективный ответ при использовании GELOX + ЛТ был достигнут в 100% случаев: в 70,5% (12 из 17) — полный ответ (CRs), в 29,5% (5 из 17) — частичный (Prs). При медиане наблюдения 18,6 (от 5 до 31) мес прогрессирование заболевания наблюдали у 11,8% (2 из 17); прогнозируемая медиана БРВ 30 мес (95% ДИ 26,2–38,9). Токсичность III–IV степени редка (5,9%), хотя проявления токсичности I–II степени были у большей части больных [77].

С учетом данных о высокой активности ОХ в отношении ЦП-резистентных опухолей и его хорошей переносимости в последнее время проведено клиническое исследование I фазы, в котором ОХ был включен вместо КП в схему ХТ, активно применяемую в *детской онкологии* (ифосфамид, КП, этопозид). 12 детям-пациентам (средний возраст — 6 лет 8 мес) было проведено 38 курсов (от 1 до 7, в среднем 2) комбинированной ХТ IOE, включающей ОХ (130 мг/м² в/в 1-й день) + ифосфамид (1200 или 1500 мг/м²/день в/в 1; 2; 3-й день) + этопозид (75 мг/м²/день в/в 1; 2; 3-й день); при необходимости в качестве терапии сопровождения — GCSF. Дозолимитирующей токсичностью была нейтропения. Тромбоцитопения IV степени отмечена в 21 курсе (медиана переливания тромбоцитарной массы — 1 на курс), фебрильная нейтропения — в 6 курсах. Повышение уровня креатинина не превышало I степени, нейротоксичность не выше II степени. Из 8 пациентов с нейробластомой, получавших ранее ЦП, КП, ЦФ и этопозид, у 1 отмечен частичный ответ после 4 курсов IOE, у 5 — стабилизация болезни после 2–7 курсов (медиана 4 курса). На основании полученных данных сделан вывод о достаточной эффективности режима IOE; в качестве максимально переносимых доз (MTD) без использования GCSF рекомендованы ОХ 130 мг/м², ифосфамид 1200 мг/м²/день, этопозид 75 мг/м²/день [78].

Накапливается опыт использования ОХ-содержащих режимов при раке молочной железы (в случаях резистентности к антрациклинам и таксанам), злокачественной мезотелиоме, метастазирующем раке почки, раке мочевого пузыря [4, 8, 79]. В 2011 г. опубликованы финальные результаты исследования I фазы, в котором оценивали комбинацию ОХ с новым мультитаргетным ингибитором ON01910.Na, мишенями которого являются киназы PI-3K (фосфоинозитолкиназа 3) и PIK1 (polo-like kinase 1), принимающие участие в ряде сигнальных путей в клетке. Была показана хорошая переносимость и результативность (по уровню ОО) такой комбинации у больных с распространенными РЯ, раком молочной железы, КРР, раком почки [80].

Обобщая приведенные данные можно заключить, что оксалиплатин — активный препарат, доказавший свою эффективность во многих комбинированных режимах ХТ 1–2-й и последующих линий у пациентов с солидными опухолями. Препарат удобен в применении, умеренно токсичен. В различных клинических ситуациях проводится активное изучение ОХ-содержащих режимов в комбинации с новыми препаратами целенаправленного молекулярного действия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Raymond E, Chaney SG, Taama A, *et al.* Ann. Oncol 1998; 9 (10): 1053–71.
2. Yang J, Parsons J, Nicolay NH, *et al.* Oncogene 2010; 29 (3): 463–8.
3. Огородникова МВ. Автореф. канд биол наук. М, 2009. 25 с.
4. Горбунова ВА, Топчиева СВ. Укр мед часопис 2004; 3(41): 81–6.
5. Cvitkovic E. Br J Cancer 1998; 77 (suppl 4): 8–11.
6. Raymond E, Buquet-Fagot C, Djelloul S, *et al.* Anticancer Drugs 1997; 8(10): 876–85.
7. Raymond E, Louvet C, Tournigand C, *et al.* Int J Oncol 2002; 21 (2): 227–35.
8. Личиницер МР. Провизор 2001; (19): 17–21.
9. Горбунова ВА. Акт вопр клин онкол 2003; 5 (4): 35–41
10. Scheithauer W, Koraek GV, Raderer M, *et al.* J Clin Oncol 2003; 21 (7): 1307–12.
11. Щепотин ИБ, Колесник ЕА. Онкология 2009, 11 (1 (39)): 18–30
12. Kono T, Satomi M, Ebisawa Y, *et al.* J Clin Oncol 2011; 29 (Suppl): Abstr e13580.
13. Teng C, Teng H, Yang Y, *et al.* J Clin Oncol 2011; 29 (Suppl): Abstr e19644.
14. Matsui T, Kono T, Hata T, *et al.* J Clin Oncol 2011; 29 (Suppl): Abstr e1.
15. Wang XS, Cleeland CS, Johnson VE, *et al.* J Clin Oncol 2011; 29 (Suppl): Abstr 9094.
16. Колесник ЕА, Хворостовский РР, Лаврик ГВ и др. Онкология 2008; 10 (1): 155–9.
17. Доброва НВ. Онкология 2011; 13 (1(47)): 41–5.
18. Wong R, Cunningham D, Barbachano Y. Онкология 2011; 13 (1(47)): 47–9.
19. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, *et al.* Proc Am Soc Clin Oncol 2004; 23: abstr. 3621.
20. Ji J, Park YS, Liu M, *et al.* J Clin Oncol 2011; 29 (Suppl): Abstr e14078.
21. Wong SJ, Moughan J, Meropol NJ, *et al.* J Clin Oncol 2011; 29 (Suppl): Abstr 3517.
22. Roedel C, Becker H, Fietkau R, *et al.* J Clin Oncol 2011; 29 (Suppl): Abstr LBA3505.
23. Dewdney A, Capdevila J, Glimelius B, *et al.* J Clin Oncol 2011; 29 (Suppl): Abstr 3513.
24. Hoehler T, Dellas K, Riesenbeck D, *et al.* J Clin Oncol 2011; 29 (Suppl): Abstr 3630.
25. Rahal A, Malka D, Goéré D, *et al.* J Clin Oncol 2011; 29 (Suppl): Abstr e14131.
26. Ducreux M, Rougier P, Smith D, *et al.* J Clin Oncol 2011; 29 (Suppl): Abstr e14102.
27. Souglakos I, Vardakis NK, Kampouraki E, *et al.* J Clin Oncol 2011; 29 (Suppl): Abstr e14027.
28. von Wichert G, Hoehler T, Schimanski CC, *et al.* J Clin Oncol 2011; 29 (Suppl): Abstr 3583.
29. Turkington RC, Allen WL, Stevenson L, *et al.* J Clin Oncol 2011; 29 (Suppl): Abstr e14087.
30. Tai WMD, Ooi WS, Ngeow JY, *et al.* J Clin Oncol 2011; 29 (Suppl): Abstr TPS174.

31. Strickler JH, Cohn AL, Arrowood C, *et al.* J Clin Oncol 2011; **29** (Suppl): Abstr 3586.
32. Carreca IU, Bellomo FM, Pernice G, *et al.* J Clin Oncol 2011; **29** (Suppl): Abstr e14086.
33. Kunthur A, Aldwairi A, Simmen F, Govindarajan R. J Clin Oncol 2011; **29** (Suppl): Abstr e13041.
34. Bang Y, Kim YW, Yang H, *et al.* J Clin Oncol 2011; **29** (Suppl): Abstr LBA4002.
35. Woell E, Keil F, Thaler J, *et al.* J Clin Oncol 2011; **29** (Suppl): Abstr e14502.
36. Richards DA, Kocs DM, Spira AI, *et al.* J Clin Oncol 2011; **29** (Suppl): Abstr 4015.
37. Chau I, Okines AFC, Gonzalez de Castro D, *et al.* REAL3: J Clin Oncol 2011; **29** (Suppl): Abstr 4131.
38. Halmos B, Bokar JA, Fu P, *et al.* J Clin Oncol 2011; **29** (Suppl): Abstr e14644.
39. Lee S, Kim KH, Kim HJ, *et al.* J Clin Oncol 2011; **29** (Suppl): Abstr 4106.
40. Lim HY, Lee J, Chang H, *et al.* J Clin Oncol 2011; **29** (Suppl): Abstr LBA4032.
41. Williet N, Zaanan A, Hebbar M, *et al.* J Clin Oncol 2011; **29** (Suppl): Abstr 4033.
42. Louvet C, Labianca R, Hammel P, *et al.* J Clin Oncol 2004 2004; **22** (14S (Suppl)): 4008.
43. O'Reilly EM, Jarnagin WR, Brennan MF, *et al.* J Clin Oncol 2011; **29** (Suppl): Abstr 4065.
44. Boudou-Rouquette P, Mir O, Chapron J, *et al.* J Clin Oncol 2011; **29** (Suppl): Abstr e18038.
45. Farray D, Mircovich N, Albain KS. J Clin Oncol 2005; **23** (14): 3257–69.
46. Ганул ВЛ, Ганул АВ, Семиволос АВ и др. Онкология 2009; **11** (3(41)): 197–9.
47. Belvedere O, Follador A, Rossetto C, *et al.* J Clin Oncol 2009; **27** (Suppl): Abstr e19010.
48. Mir O, Alexandre J, Ropert S, *et al.* J Clin Oncol 2008; **26** (Suppl): Abstr 19064.
49. Горбунова ВА, Маренич АФ, Феденко АА. ПМЖ 2006; **14** (24): 1743–46.
50. Захарычев ВД. Онкология 2010; **12** (1(43)): 22–5.
51. Warples JM, Auerbach M, Steis R, *et al.* J Clin Oncol 2008; **26** (Suppl): Abstr 19018.
52. Boudou-Rouquette P, Mir O, Chapron J, *et al.* J Clin Oncol 2011; **29** (Suppl): Abstr e18038.
53. Raez LE, Brito R, Kobina S, *et al.* J Clin Oncol 2010; **28** (Suppl): Abstr e18022.
54. Misset J-L Br J Cancer 1998; **77** (S4): 4–7.
55. Chollet P, Bensmaine M.A., Brienza S, *et al.* Ann Oncol 1996; **7**: 1065–70.
56. Piccart MJ, Green JA, Lacave AJ, *et al.* J Clin Oncol 2000; **18**: 1193–2002.
57. Dieras V, Bougnoux P, Petit T, *et al.* Ann. Oncol. 2002; **13**: 258–66.
58. Pokataev I, Manikhas GM, Borisov V, *et al.* J Clin Oncol 2011; **29** (Suppl): Abstr 5087.
59. Machover D, Delmas-Marsalet B, Misra SC, *et al.* Ann Oncol 2001; **12**: 1439–43.
60. Chau I, Webb A, Cunningham D, *et al.* Br J Haematol 2001; **115**: 786–92.
61. Sanchez-Romero B, Gonzalez GA, Godinez F. Blood 2001; **98** (Abstr): 248b.
62. Delmas-Marsalet B, Gumus Y, Misra S, *et al.* Blood 2002; **100** (abstr): 297b.
63. Oki Y, McLaughlin P, Pro B, *et al.* Cancer 2005; **104**: 781–7.
64. Raderer M, Wohrer S, Bartsch R, *et al.* J Clin Oncol 2005; **23**: 8442–6.
65. Press OW, Livingston R, Mortimer J, *et al.* J Clin Oncol 1991; **9**: 423–31.
66. Tsimberidou AM, Keating MJ. Cancer 2005; **103**: 216–28.
67. Tsimberidou AM, O'Brien S, Khouri I, *et al.* J Clin Oncol 2006; **24**: 2343–51.
68. Seymour JF, Grigg AP, Szer J, *et al.* Cancer 2002; **94**: 585–93.
69. Tsimberidou AM, O'Brien SM, Cortes JE, *et al.* Leuk Lymphoma 2002; **43**: 767–72.
70. Tsimberidou AM, Kantarjian HM, Cortes J, *et al.* Cancer 2003; **97**: 1711–20.
71. Coiffier B, Lepage E, Briere J, *et al.* N Engl J Med 2002; **346**: 235–42.
72. Tsimberidou AM, Wierda WJ, Plunkett W. J Clin Oncol 2008; **28** (2): 196–203.
73. Giles FJ, O'Brien SM, Santini V, *et al.* Leuk Lymphoma 1999; **36**: 57–65.
74. Lozanski G, Heerema NA, Flinn IW, *et al.* Blood 2004; **103**: 3278–81.
75. Международный опыт применения алемтузумаба в лечении пациентов с хроническим лимфолейкозом. Онкология 2010; **12** (3(45)): 253–59.
76. Tsimberidou AM, Keating MJ, Bueso-Ramos CE, *et al.* Leuk Lymphoma 2006; **47**: 827–36.
77. Xia ZJ, Wang ZH, Li S, *et al.* J Clin Oncol 2011; **29** (Suppl): Abstr e18540.
78. McGregor LM, Spunt SL, Ward D, *et al.* J Clin Oncol 2011; **29** (Suppl): Abstr 9545.
79. Delalogue S, Laadem A, Taamma A, *et al.* Am J Clin Oncol 2000; **23** (6): 569–74.
80. Ohnuma T, Holland JF, Goel S, *et al.* J Clin Oncol 2011; **29** (Suppl): Abstr e13584.

MODERN CONCEPTS ABOUT THE POSSIBILITIES OF OXALIPLATIN CHEMOTHERAPY IN SOLID TUMOURS

O.V. Ponomarova, Z.D. Savtsova

Summary. Analysis of the results of clinical trials, including presented at ASCO 2011, which substantiate the effectiveness and safety of various oxaliplatin-containing regimen in the treatment of patients with solid tumors in different clinical situations.

Key Words: chemotherapy, combined regimen, oxaliplatin, target drugs, effectiveness, safety, colorectal cancer, stomach cancer, pancreatic cancer, malignant tumors of the biliary tract, non-small-cell lung cancer, ovarian cancer, non-Hodgkin's lymphoma, chronic lymphocytic leukemia (Richter's syndrome), extranodal NK/T-cell lymphoma.

Адрес для переписки:

Пономарева О.В.

03022, Киев, ул. Васильковская, 45

ИЭПОР им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины

М.М. Носко
В.А. Кропельницкий

Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины

Киевский городской клинический онкологический центр, Киев, Украина

КАРЦИНОМА ИЗ КЛЕТОК МЕРКЕЛЯ

Резюме. Представлена информация о гистогенезе, дифференциальной диагностике, клинических особенностях, стадировании и прогностических факторах, а также об основных методах лечения карциномы из клеток Меркеля — агрессивной злокачественной опухоли кожи, которая согласно 7-му изданию TNM-классификации (2009) выделена в самостоятельную позицию.

Ключевые слова: карцинома из клеток Меркеля, TNM-классификация, дифференциальная диагностика, лечение, прогноз.

С 2010 г. международным онкологическим сообществом принята к руководству 7-я версия TNM-классификации, опубликованная в конце 2009 г. [38]. Одной из особенностей обновленной версии явилось выделение из классификации новообразований кожи в самостоятельную позицию карциномы из клеток Меркеля (ККМ). В связи с этим, а также с редкостью данной патологии представляется целесообразным кратко обобщить имеющиеся в мировой литературе сведения о клинических особенностях, диагностике и лечении этой опухоли.

ККМ — агрессивная по клиническому течению злокачественная опухоль кожи, которая возникает из нейроэндокринных клеток (клеток Меркеля) эпидермиса и относится к нейроэндокринным опухолям (НЭО). Впервые клетки (тельца) Меркеля описаны в 1875 г. немецким гистологом Ф.З. Меркелем (в статье «Tastzellen und Tastkörperchen bei den Haustieren und beim Menschen» [цит. по 16]). Они располагаются в базальном слое эпидермиса, где контактируют с афферентными нервными волокнами, формируя таким образом чувствительные механорецепторы. Сама опухоль, впервые описанная в 1972 г. [35], имеет в литературе ряд синонимов: трабекулярная карцинома, кожная апудома, эпителиальная нейроэндокринная карцинома и др. [11, 35].

Заболеваемость ККМ колеблется от 0,20 до 0,45 на 100 тыс. населения [6, 23]. В период с 1986 по 2001 гг. этот показатель увеличился в 3 раза (с 0,15 до 0,45 на 100 тыс. населения) [13], однако это в 100 раз реже, чем выявление меланомы [17]. Болеют ККМ в основном люди европеоидной расы, чаще пожилого возраста — в среднем в возрасте 75 лет на момент

обнаружения опухоли [25, 30]. Лишь редкие случаи ККМ встречаются у пациентов до 50 лет, как правило, при наличии иммуносупрессии [24].

Гистологические особенности и дифференциальная диагностика ККМ. Очаги опухолевого роста располагаются в дерме, распространяясь на подкожную жировую клетчатку. В части случаев отмечают поражение эпидермиса. Гистологически ККМ состоит из мелких клеток с округлым или овальным ядром, скудной цитоплазмой. Как правило, ядро опухолевой клетки содержит нежно-дисперсный хроматин, без четко визуализируемого ядрышка. Опухолевые клетки формируют солидные скопления, гнезда и трабекулярные структуры (рис. 1). Для ККМ характерно наличие очагов некроза, большое количество фигур атипического митоза. На основании характера роста выделяют несколько основных подтипов ККМ: трабекулярный (встречается редко), промежуточный, мелкоклеточный. Чаще встречаются смешанные формы опухоли [11, 29, 9, 2]. Наиболее прогностически неблагоприятным является мелкоклеточный вариант.

Исходя из особенностей гистологического строения, ККМ необходимо дифференцировать с метастазами мелкоклеточной карциномы легкого, нейроэндокринной карциномой низкой степени злокачественности, меланомой, лимфомой. Для проведения дифференциальной диагностики используются иммуногистохимические маркеры, основные из которых представлены в табл. 1. Следует отметить, что реакция с MkAT CK20 является ключевой для постановки диагноза, так как ККМ — единственная опухоль нейроэндокринного происхождения, экспрессирующая данный маркер. Кро-

Таблица 1

Иммуногистохимические маркеры, используемые для дифференциальной диагностики ККМ

Опухоль	CK pan	CK20	CK7	TTF-1	Chromogranin A	NSE	HMB-45	CD45
Карцинома из клеток Меркеля	+	+	-	-	+	+	-	-
Мелкоклеточный рак легкого	+	-	+/-	+	+	+	-	-
Злокачественная меланома	-	-	-	-	-	-	+	-
Нейроэндокринные карциномы низкой степени злокачественности	+	-	+		+	+	-	-
Злокачественная лимфома	-	-		-	-	-	-	+

+ положительная, +/- в основном положительная, -/+ в основном отрицательная, - отрицательная реакция.

ме того, в клетках ККМ отмечается специфический характер экспрессии СК20 — точечное парануклеарное цитоплазматическое окрашивание (рис. 2).

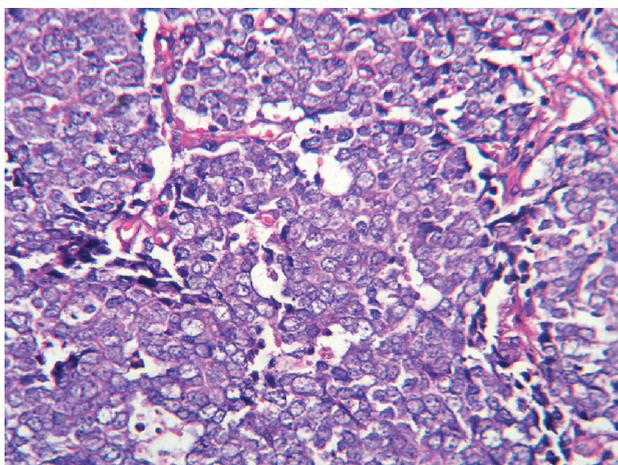


Рис. 1. Карцинома из клеток Меркеля, окраска гематоксилином, эозином. Ув. х 400

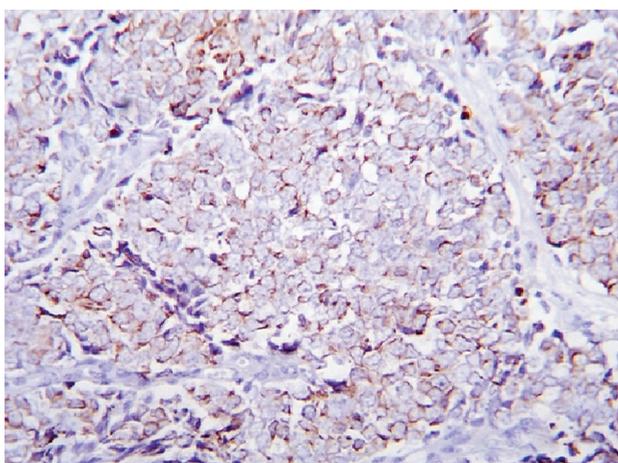


Рис. 2. Карцинома из клеток Меркеля (позитивная иммуногистохимическая реакция на наличие СК20; МкАТ 6L2 «Dako», система визуализации «EnVision», chromogene DAB). Ув. х 400

Клиническая картина и стадирование ККМ. Типичная локализация опухоли: лицо, голова, шея, реже — конечности, редко — туловище (области повышенной инсоляции). Опухоль представляет собой безболезненный, окрашенный в цвет кожи (или красноватый) плотный экзофитный узел, который быстро растет и может изъязвляться, давать транзиторные метастазы и сателлиты. Размер ККМ при постановке диагноза колеблется от 1–2 до 14 см. Из-за неспецифической картины диагноз редко может быть заподозрен до биопсии [21]. Предложены AEIOU-критерии диагностики ККМ [12]: бессимптомность (A = Asymptomatic), быстрое распространение (E = Expanding rapidly), иммунносупрессия (I = Immune suppressed), возраст пациентов — старше 50 лет (O = Older than 50 years), открытые для ультрафиолетового облучения участки кожи (U = UV-exposed skin). Не все случаи ККМ соответствуют всем перечисленным критериям, однако у 89% пациентов встречаются 3 или более признака, у 52% — 4 или более, а у 7% обнаруживаются все 5 [12].

Длительное время определенной классификации для ККМ не существовало; в 1991 г. была предложена система стадирования, которая получила широкое признание при лечении ККМ [37]. В настоящее время во всем мире уже используется 7-я TNM-классификация, в которой ККМ выделена и стадирована в отдельной группе (табл. 2).

Таблица 2
Отличия в TNM-классификации (7-е издание) карциномы кожи и ККМ (по данным сайта www.UICC.org)

Карцинома кожи	ККМ
T1 < 2 см	T1 < 2 м
T2 > 2 см	T2 от 2 до 5 см
T3 глубокое поражение (мышцы, кости, хрящи; челюсти, орбита)	T3 > 5 м
T4 поражение основания черепа, осевого скелета	T4 поражение глубоких экстрадермальных структур (кости, мышцы)
N1 единичные < 3 см	N1a микроскопические метастазы
N2 единичные от 3 до 6 см, множественные < 6 см	N1b макроскопические метастазы
N3 > 6 см	N2 метастазы в «транзитных» лимфатических узлах
	M1a кожа, подкожная клетчатка, нерегионарные лимфатические узлы
	M1b легкие
	M1c другие органы (по критерию M отличается от других карцином кожи)
Стадия I: T1N0	Стадия I: T1N0
Стадия II: T2N0	IA: T1pN0
Стадия III: T3N0	IB: T1cN0
T1,2,3N1	Стадия IIA: T2,3pN0
Стадия IV: T1,2,3N2,3	IIB: T2,3cN0
T4Nлюбая,	IIC: T4N0
ЛюбаяNлюбаяM1	Стадия IIIA: ТлюбаяN1a
	IIIB: ТлюбаяN1b, 2
	Стадия IV: ТлюбаяNлюбаяM1

rN0 — подтверждено микроскопией.

cN0 — клинически «отрицательные» лимфатические узлы; нет подтверждения микроскопией.

Лечение больных ККМ, как и пациентов с другими злокачественными новообразованиями кожи, зависит от степени распространенности процесса, включает хирургическое иссечение первичной опухоли, биопсию «сторожевого» лимфатического узла (БСЛУ), лучевую и химиотерапию (ЛТ, ХТ), а также их комбинации.

Хирургическое вмешательство — основной метод лечения пациентов с первичной ККМ при клинически локальном развитии процесса (N0). Особенности данного этапа специального лечения являются следующие [22]: широкая эксцизия с отступлением от краев опухоли как минимум 2 см с иссечением подлежащей фасции или перикраниума; использование техники Мохса или ее модификации [19] для оценки чистоты краев резекции; одномоментная пластика раневого дефекта кожными лоскутами либо свободными перфорированными лоскутами. При невозможности выполнения хирургического лечения альтернативой может служить ЛТ.

БСЛУ очень важна для правильного стадирования и тактики лечения [10]. Ряд исследователей полагает, что избирательная диссекция лимфатических узлов снижает частоту регионарных рецидивов и улучшает

ет выживаемость [4, 15]. Применение БСЛУ у пациентов с клинически «отрицательными» лимфатическими узлами как минимум в 25–35% случаев выявило метастазы в регионарных лимфатических узлах [3, 7, 10]. Однако четких данных проспективных рандомизированных исследований, демонстрирующих, что применение БСЛУ улучшает выживаемость, нет. Поэтому в настоящее время цель БСЛУ — стадирование процесса.

К клиническим характеристикам, при которых имеется низкий риск рецидива КKM, относятся: первичная опухоль ≤ 1 см в наибольшем измерении [32], отрицательная БСЛУ, отсутствие хронической иммуносупрессии (ВИЧ, лейкоз/лимфома, трансплантация сердца или почек, или печени), отсутствие лимфоваскулярной инвазии в первичной опухоли, четкое микроскопическое подтверждение чистоты краев резекции.

Значительно снижает вероятность развития локального рецидива после хирургического удаления агрессивных КKM применение ЛТ [18, 19, 28, 20]. Дозы ЛТ варьируют в зависимости от распространения опухоли (рекомендации NCCN, Version 2, 2011). На первичный очаг: чистые края резекции — 50–56 Гр; микроскопические очаги в краях резекции — 56–60 Гр; массивное поражение в краях резекции — 60–66 Гр. На область лимфоотока: при отсутствии БСЛУ — клинически N0 — 46–50 Гр; клинически доказанное увеличение лимфатических узлов — 60–66 Гр. После БСЛУ, без лимфоаденэктомии (ЛА): отрицательная БСЛУ — аксиллярная или паховая — ЛТ не рекомендуется, головы и шеи — 46–50 Гр; микро N+ при БСЛУ — аксиллярная или паховая — 50 Гр, головы и шеи — 50–56 Гр. После ЛА: аксиллярной или паховой — 50–54 Гр, в области головы и шеи — 50–60 Гр.

ХТ используют в основном при распространенном процессе (N+ и/или M1), а также при рецидивной либо метастатической КKM. Имеется ряд причин, которые не располагают к широкому применению ХТ в адьювантном режиме (АХТ) [14]. АХТ не улучшает выживаемость больных КKM. Имеются данные об улучшении отдаленных результатов лечения на фоне применения АХТ (карбоплатин + этопозид) и ЛТ [28], опубликованные в 2003 г. Однако эта же группа исследователей в 2006 г. после проведенного повторного анализа данных не обнаружила достоверного улучшения общей и безрецидивной выживаемости [27], что подтверждено и другими авторами [18]. Проведение АХТ при КKM может приводить к смертельным исходам: в частности, было зафиксировано 3,4% смертельных случаев от токсических осложнений ХТ [34]. Аналогичные данные приведены и в исследовании [36], в котором показатель смертности пациентов старше 65 лет от осложнений ХТ составил 16%. Применение АХТ усиливает проявление сопутствующей патологии. Было продемонстрировано также, что у пациентов, получавших АХТ, в 63% зафиксированы серьезные случаи дерматологической токсичности в

участках тела, которые подвергались облучению. Кроме того, около 40% пациентов были госпитализированы с нейтропенией [26].

Первично чувствительны к ХТ 40–70% больных КKM, которые демонстрируют полный или частичный ответ по критериям RECIST [36], но быстро формируется резистентность этих опухолей. Отмечена важная роль иммунной системы в контроле КKM; при иммунодефицитах (ВИЧ, трансплантации) повышается вероятность развития и более агрессивного течения заболевания [24, 8]. Назначение АПХТ также может приводить к снижению иммунологической реактивности и более агрессивному течению КKM.

Биологические особенности КKM отличаются от таковых у большинства НЭО, что также влияет на целесообразность АХТ. Первичное лечение больных с НЭО, мелкоклеточным раком легкого (МКРЛ) рутинно начинают с ХТ. Несмотря на некоторую схожесть гистогенеза КKM и МКРЛ, они имеют различные клиническое течение, прогноз и биологическое поведение. Так, КKM манифестирует локальным поражением, что требует хирургического или лучевого лечения. МКРЛ, наоборот, чаще проявляется распространенным процессом, что требует первичного цитостатического лечения [1, 10, 33].

Стандартными схемами ХТ, которые применяют при лечении рецидивной либо метастатической КKM являются следующие:

1. Этопозид (100 мг/м^2 в/в капельно в 1–3-й день) + цисплатин (100 мг/м^2 в/в капельно в 1-й день), интервал между курсами — 3 нед; либо этопозид (120 мг/м^2 в/в капельно в 1–3-й день) + цисплатин (70 мг/м^2 в/в капельно в 1-й день), интервал между курсами — 3 нед, максимально 6 курсов. Пациентам с быстро прогрессирующим процессом: карбоплатин ($\text{AUC } 4,5$ в/в капельно в 1-й день) + этопозид (80 мг/м^2 в/в капельно в 1–3-й день).

2. САV: циклофосфамид (1000 мг/м^2 в/в в 1-й день) + доксорубин (50 мг/м^2 в/в в 1-й день) + винкристин ($1,4 \text{ мг/м}^2$ в/в в 1-й день), интервал между курсами — 3 нед.

3. Топотекан ($1,5 \text{ мг/м}^2$ в день в/в в течение 30 мин) 5 дней. Интервал между курсами — 3 нед, максимально 4 курса.

Прогностические факторы и прогноз заболевания. Основным прогностическим фактором можно считать стадию процесса [7]. У $1/2$ пациентов с не пальпируемыми или радиологически не визуализируемыми лимфатическими узлами обнаруживают после хирургического удаления микроскопические доказательства наличия регионарного поражения [10]. Вероятность того, что будут выявлены метастазы в регионарные лимфоузлы существенно ниже среди пациентов с малым размером опухоли (≤ 1 см в наибольшем измерении) [32]. При гистологически подтвержденном отсутствии поражения регионарных лимфатических узлов 5-летняя безрецидивная выживаемость пациентов может быть более 90% [3, 5]. Как прогностический фактор можно рассматривать также наличие полиомавируса в клет-

ках Меркеля (ПВКМ): наблюдается лучшая выживаемость в группе пациентов с ПВКМ(+), по сравнению с ПВКМ(-) [31].

ЛИТЕРАТУРА

1. Agelli M, Clegg LX. Epidemiology of Merkel cell carcinoma in the United States. *J Am Acad Dermatol*. 2003; **49**: 832–41.
2. Albores-Saavedra J, Batich K, Chable-Montero F, et al. Merkel cell carcinoma demographics, morphology, and survival based on 3870 cases: a population based study. *J Cutan Pathol*, 2010; **37** (1): 20–7.
3. Allen PJ, Bowne WB, Jaques DP, et al. Merkel cell carcinoma: prognosis and treatment of patients from a single institution. *J Clin Oncol* 2005; **23** (10): 2300–9.
4. Allen PJ, Zhang ZF, Coit DG. Surgical management of Merkel cell carcinoma. *Ann Surg*. 1999; **229** (1): 97–105.
5. Andea AA, Coit DG, Amin B, et al. Merkel cell carcinoma: histologic features and prognosis. *Cancer*. 2008; **113** (9): 2549–58.
6. Chuang TY, Su WP, Muller SA. Incidence of cutaneous T cell lymphoma and other rare skin cancers in a defined population. *J Am Acad Dermatol* 1990; **23**: 254–6.
7. Eng TY, Boersma MG, Fuller CD, et al. A comprehensive review of the treatment of Merkel cell carcinoma. *Am J Clin Oncol*, 2007; **30** (6): 624–36.
8. Engels EA, Frisch M, Goedert JJ, et al. Merkel cell carcinoma and HIV infection. *Lancet*. 2002; **359**: 497–8.
9. Gould VE, Moll R, Moll I, et al. Neuroendocrine (Merkel) cells of the skin: hyperplasias, dysplasias, and neoplasms. *Lab Invest* 1985; **52** (4): 334–53.
10. Gupta SG, Wang LC, Peñas PF, et al. Sentinel lymph node biopsy for evaluation and treatment of patients with Merkel cell carcinoma: The Dana-Farber experience and meta-analysis of the literature. *Arch Dermatol* 2006; **142** (6): 685–90.
11. Haag ML, Glass LF, Fenske NA. Merkel cell carcinoma. Diagnosis and treatment. *Dermatol Surg* 1995; **21** (8): 669–83.
12. Heath M, Jaimes N, Lemos B, et al. Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: the AEIOU features. *J Am Acad Dermatol* 2008; **58** (3): 375–81.
13. Hodgson NC. Merkel cell carcinoma: changing incidence trends. *J Surg Oncol* 2005; **89**: 1–4.
14. Garneski KM, Nghiem P. Merkel cell carcinoma adjuvant therapy: Current data support radiation but not chemotherapy. *J Am Acad Dermatol*. 2007; **57** (1): 166–9.
15. Kokoska ER, Kokoska MS, Collins BT, et al. Early aggressive treatment for Merkel cell carcinoma improves outcome. *Am J Surg*. 1997; **174** (6): 688–93.
16. Koljonen V. Merkel cell carcinoma *World Journal of Surgical Oncology* 2006; **4**: 7.
17. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1998. *Cancer J Clin*, 1998; **48**: 6–29.
18. Lewis KG, Weinstock MA, Weaver AL, et al. Adjuvant local irradiation for Merkel cell carcinoma. *Arch Dermatol*. 2006; **142**: 693–700.
19. Longo MI, Nghiem P. Merkel Cell Carcinoma Treatment with Radiation: A Good Case Despite No Prospective Studies. *Arch Dermatol*. 2003; **139** (12): 1641–3.
20. Mortier L, Mirabel X, Fournier C, et al. Radiotherapy alone for primary Merkel cell carcinoma. *Arch Dermatol*, 2003; **139**: 1587–90.
21. Nghiem P, McKee PH, Haynes HA. Merkel cell (cutaneous neuroendocrine) carcinoma. In: Sober AJ, Haluska FG, eds.: *Skin Cancer*. Hamilton, Ontario: BC Decker Inc. 2001: 127–41.
22. O'Connor WJ, Roenigk RK, Brodland DG. Merkel cell carcinoma. Comparison of Mohs micrographic surgery and wide excision in eighty-six patients. *Dermatol Surg*. 1997; **23** (10): 929–33.
23. Pan D, Naryan D, Ariyan S. Merkel Cell Carcinoma: Five Case reports Using Sentinel Lymph Node Biopsy and Review of 110 New Cases. *Plast Reconstr Surg* 2002; **110**: 1259–65.
24. Penn I, First MR. Merkel's cell carcinoma in organ recipients: report of 41 cases. *Transplantation*. 1999; **68**: 1717–21.
25. Pergolizzi JJ, Sardi A, Pelczar M, et al. Merkel cell carcinoma: an aggressive malignancy. *Am Surg* 1997; **63**: 450–4.
26. Poulsen M, Rischin D, Walpole E, et al. Analysis of toxicity of Merkel cell carcinoma of the skin treated with synchronous carboplatin/etoposide and radiation: a Trans-Tasman Radiation Oncology Group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; **51**: 156–63.
27. Poulsen MG, Rischin D, Porter I, et al. Does chemotherapy improve survival in high-risk stage I and II Merkel cell carcinoma of the skin? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; **64** (1): 114–9.
28. Poulsen MG, Rischin D, Walpole E, et al. High risk Merkel cell carcinoma of the skin treated with synchronous carboplatin/etoposide and radiation: A Trans-Tasman Radiation Oncology Group Study TROG 96:07. *J Clin Oncol* 2003; **21**: 4371–6.
29. Ratner D, Nelson BR, Brown MD, et al. Merkel cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1993; **29** (2, Pt 1): 143–56.
30. Savage P, Constenla D, Fisher C, et al. The natural history and management of Merkel cell carcinoma of the skin: a review of 22 patients treated at the Royal Marsden Hospital. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1997; **9**: 164–7.
31. Sihto H, Kukko H, Koljonen V, et al. Clinical factors associated with Merkel cell polyomavirus infection in Merkel cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2009; **101** (13): 938–45.
32. Stokes JB, Graw KS, Dengel LT, et al. Patients with Merkel cell carcinoma tumors < or = 1.0 cm in diameter are unlikely to harbor regional lymph node metastasis. *J Clin Oncol*, 2009; **27** (23): 3772–7.
33. Stupp R, Monnerat C, Turrisi AT, et al. Small cell lung cancer: state of the art and future perspectives. *Lung Cancer*. 2004; **45**: 105–17.
34. Tai PT, Yu E, Winquist E, et al. Chemotherapy in neuroendocrine/Merkel cell carcinoma of the skin: case series and review of 204 cases. *J Clin Oncol* 2000; **18**: 2493–9.
35. Toker C. Trabecular carcinoma of the skin. *Arch Dermatol* 1972; **105**: 107–10.
36. Voog E, Biron P, Martin JP, et al. Chemotherapy for patients with locally advanced or metastatic Merkel cell carcinoma. *Cancer* 1999; **85**: 2589–95.
37. Yiengpruksawan A, Coit DG, Thaler HT, et al. Merkel cell carcinoma. Prognosis and management. *Arch Surg* 1991; **126**: 1514–9.
38. TNM classification of malignant tumors Seventh edition / Eds: L Sobin, M Gospodarowicz, Ch Wittekind / Wiley-Blackwell, 2009. 328 p.

MERKEL CELL CARCINOMA

M.M. Nosko, V.A. Kropelnitsky

Summary. *The information about histogenesis, differential diagnostics, clinical peculiarities, staging and prognostic factors are considered. The basic methods of treatment of Merkel cell carcinoma — aggressive malignant skin tumor, which according to 7th TNM classification (2009) is highlighted in an independent position, are presented*

Key Words: Merkel cell carcinoma, TNM classification, differential diagnostics, treatment, prognosis.

Адрес для переписки:

Носко М.М.
03022, Киев, ул. Васильковская, 45
Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. П.Е. Кавецкого НАН Украины