

С.В. Хохлова¹, М.В. Черкасова², Н.Ф. Орел^{1,2}, С.В. Лимарева¹, И.Я. Базаева¹, В.А. Горбунова¹

¹ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва, Российская Федерация

² Российская медицинская академия последиplomного образования МЗ РФ, Москва, Российская Федерация

Каким больным раком яичника показана комбинация трабектедина с пегилированным липосомальным доксорубицином

Учитывая высокую частоту рецидивирования рака яичника, поиск новых терапевтических стратегий представляется актуальным вопросом. По данным различных исследователей, эффективность лекарственного лечения рецидивов зависит от бесплатинового интервала, возрастая пропорционально его продолжительности. Если терапия платинорезистентных рецидивов рака яичника имеет стандартные подходы, то алгоритм лечения платиночувствительных рецидивов до конца не определен. Сравнение платиновых и неплатиновых комбинаций показало преимущество комбинированного платиносодержащего режима для больных с бесплатиновым интервалом более 6 мес без увеличения продолжительности жизни. Неплатиновая комбинация трабектедина с пегилированным липосомальным доксорубицином продемонстрировала сопоставимую эффективность с преимуществом по общей выживаемости в группе больных с бесплатиновым интервалом 6–12 мес, а пролонгирование бесплатинового интервала путем применения неплатинового режима повышает эффективность последующей платиносодержащей терапии, увеличивая продолжительность жизни больных. В настоящее время проводится исследование молекулярных маркеров и прогностических факторов, позволяющих определить группу больных, получающих наибольшую пользу от назначения трабектедина с пегилированным липосомальным доксорубицином во второй линии химиотерапии.

Ключевые слова: рак яичника, платиночувствительный рецидив, трабектедин.
(Вестник РАМН. 2013; 11: 115–121)

115

Рак яичника в России занимает 8-е место среди наиболее распространенных форм злокачественных новообразований у женщин и 6-е место по показателям летальности. За последние 5 лет отмечено увеличение заболеваемости на 6,3% [1]. Агрессивная хирургическая тактика лечения с последующей комбинированной химиотерапией на основе препаратов платины улучшили продолжительность жизни больных, однако пятилетняя выживаемость с 2002 г. по-прежнему составляет 45%. Несмотря на 80% частоту ответа на первую линию химиотерапии, у большинства больных развивается рецидив заболевания.

Алгоритм выбора лекарственной терапии рецидивов рака яичника разработан еще в конце 90-х гг. прошлого столетия, когда в арсенале химиотерапевтов находились только препараты платины, антрациклины и циклофосфамид. Изначально Markman и соавт. в 1991 г. в ретроспективном анализе лечения 72 пациенток, получавших препараты платины в первой линии, продемонстрировали зависимость эффективности последующего применения тех же препаратов от бесплатинового интервала. Если интервал без лечения составлял от 5 до 12 мес, то ответ на последующую платиносодержащую терапию был равен 27%; при интервале без лечения 13–24 мес

S.V.Khokhlova¹, M.V.Cherkasova², N.F.Orel^{1,2}, S.V.Limareva¹, I.A.Bazaeva¹, V.A.Gorbunova¹

¹ N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of RAMS, Moscow, Russian Federation

² Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russian Federation

Which Patients with Ovarian Cancer Shows the Combination of Trabectedin with Pegylated Liposomal Doxorubicin

Given the high rate of recurrence of ovarian cancer, the search for new therapeutic strategies are topical issue. According to various studies the effectiveness of drug treatment relapse depends on the platinum-free interval, increasing in proportion to its duration. If therapy is platinum-resistant recurrent ovarian cancer is a standard approach, the treatment of platinum-sensitive recurrent algorithm is not fully defined. Comparison of platinum and non-platinum combinations revealed the advantage of combined platinum- treatment for patients with platinum-free interval of more than 6 months without an increase in life expectancy. Non-platinum combination of trabectedin with pegylated liposomal doxorubicin has shown comparable efficacy with an advantage in overall survival in patients with platinum-free interval of 6–12 months. A platinum-free interval prolongation by the use of non-platinum mode increases the efficiency of subsequent platinum-based therapy, increasing the life expectancy of patients. Currently under study molecular markers and prognostic factors allowing to define a group of patients who have the greatest benefit from the use of trabectedin with pegylated liposomal doxorubicin as second-line chemotherapy.

Key words: ovarian cancer, platinum-sensitive relapse, trabectedin.

(Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk — Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2013; 11: 115–121)

эффективность последующей терапии препаратами платины оказывалась равной уже 33%. Наибольшая эффективность препаратов платины была зафиксирована у пациенток с бесплатиновым интервалом более 24 мес и составила 59% [2]. Сходные данные также были представлены Blackledge и соавт. и Gore и соавт. [3, 4].

Eisenhauer и соавт. уже в 1997 г. проанализировали результаты клинических исследований с участием 704 женщин с рецидивирующим раком яичника, где показали, что предикторами ответа на вторую линию химиотерапии являлись: размер опухоли (менее 5 и более 5 см), число метастатических очагов и серозный гистотип опухоли. Интервал от окончания первой линии химиотерапии не был независимым фактором прогноза, а скорее коррелировал с размером опухоли. Тем не менее бесплатиновый интервал был признан достаточно удобным и доступным параметром, предсказывающим вероятность ответа на дальнейшее лечение [5, 6].

Таким образом, парадигмы для определения схемы последующего лечения с тех пор вращаются вокруг интервала от окончания адьювантной или первой линии химиотерапии. Группа пациенток с платиночувствительным рецидивом рака яичника состоит из 2 подгрупп: первая — рецидив заболевания у которых возник более чем через 12 мес после окончания платиносодержащей химиотерапии; вторая — с рецидивом заболевания в промежутке от 6 до 12 мес от окончания первичного лечения. Рецидивы, развивающиеся у второй подгруппы больных, принято называть частично чувствительными. И первая, и вторая подгруппа хорошо отвечают на реиндукцию платиносодержащей химиотерапии, хотя с меньшей продолжительностью ответа, чем при первичном лечении. По данным рандомизированных исследований III фаз, комбинированные режимы препаратов платины с гемцитабином и паклитакселом демонстрируют эффективность в диапазоне 30–40% с достоверно лучшими показателями выживаемости без прогрессирования (ВБП) по сравнению с монотерапией, однако в отношении общей выживаемости преимущества не доказаны [7, 8].

Рецидив рака яичника, диагностированный менее чем через 6 мес от момента окончания платиносодержащей химиотерапии, принято называть платинорезистентным. Лечение данной группы больных представляет собой достаточно трудную задачу, обусловленную низкой частотой ответа (10–20%) на последующую терапию препаратами платины. По данным исследований II–III фазы, все существующие в настоящее время химиопрепараты в монорежиме [доцетаксел, паклитаксел, эпирубицин, этопозид, гемцитабин, топотекан, пегилированный липосомальный доксорубицин (ПЛД), иринотекан] имеют схожую и достаточно низкую эффективность в диапазоне 10–20%, ВБП порядка 4 мес, а продолжительность жизни больных не превышает 9–12 мес.

Также данные 6 рандомизированных исследований комбинаций цитостатиков по сравнению с монотерапией не показали превосходства комбинированных режимов, кроме как по параметру увеличения токсичности. Именно поэтому последовательное использование химиопрепаратов в монорежиме является стандартным подходом к лечению больных с платинорезистентным рецидивом рака яичника [9–11].

Наибольшее число дискуссий в настоящее время вызывают подходы к лечению именно платиночувствительных рецидивов рака яичника в связи с появлением результатов новых исследований.

Подход к лечению платиночувствительного рецидива рака яичника

Не следует забывать о том, что Blackledge и соавт., Gore и соавт. и Markman и соавт. сделали свои выводы до появления активных препаратов неплатинового ряда. Понятие «препараты платины» включало также использование комбинации доксорубицина, циклофосфида с цисплатином (схема CAP), комбинации цисплатина или карбоплатина с циклофосфамидом, т.е. нельзя назвать данную схему лечения монотерапией платиной.

Впоследствии были разработаны новые цитостатики, такие как паклитаксел, топотекан, ПЛД, гемцитабин, эффективность которых также изучалась при рецидивах рака яичника в исследованиях GOG 146. Препараты продемонстрировали схожую с препаратами платины эффективность в группе чувствительных рецидивов (общая эффективность составила 28–45%) (табл. 1) [2–4].

В исследовании III фазы ПЛД с топотеканом показана наилучшая эффективность обоих препаратов в группе платиночувствительных рецидивов с преимуществом ПЛД по выживаемости без прогрессирования (6,7 по сравнению с 5,4 мес; $p < 0,05$) и общей выживаемости (25,2 по сравнению с 16,5 мес; $p < 0,05$) по сравнению с топотеканом, что привело к утверждению ПЛД FDA (US Food and Drug Administration) для лечения рецидивов рака яичника, чувствительных к препаратам платины [11]. Сравнительных исследований платиновых и неплатиновых агентов в монотерапии для лечения этой группы больных не проводилось. Однако мало кто использовал ПЛД в монорежиме для лечения платиночувствительных рецидивов рака яичника. Это, по всей вероятности, связано с тем, что в то же время были опубликованы доказательства преимущества дублетов с препаратами платины по сравнению с монотерапией.

Известно только об одном рандомизированном исследовании II фазы, проведенном в группе больных с бесплатиновым интервалом более 12 мес, где сравнивали эффективность препаратов платины с неплатиновым

116

Таблица 1. Эффективность второй линии химиотерапии в зависимости от бесплатинового интервала (II фаза исследований)

Бесплатиновый интервал, мес	Общая эффективность, %			
	Реиндукция платиносодержащей терапии			Неплатиновый режим (топотекан / паклитаксел) ten Bokkel Huinink и соавт. [9]
	Blackledge и соавт. [3]	Gore и соавт. [4]	Markman и соавт. [2]	
0–6	10	17	27*	10/16,7
7–12	29	—	—	20/28,8
13–18	63	27	33	—
19–24	94	—	—	—
>24	—	57	59	—

Примечание. Первая линия химиотерапии включала препараты платины и другие, неплатиновые, препараты; * — интервал от окончания терапии первой линии — от 5 до 12 мес.

агентом [12]. В этом перекрестном исследовании сравнивали монотерапию паклитакселом с комбинированным режимом CAP. Было показано увеличение ВБП (15,7 по сравнению с 9,0 мес; $p = 0,038$) и общей выживаемости (34,7 по сравнению с 25,8 мес; $p = 0,042$) в группе комбинированной терапии. Несмотря на небольшой объем (97 больных), 50% кроссовер (пациентки с прогрессирующим заболеванием из группы монотерапии паклитакселом могли быть включены в группу комбинированного лечения) и лечение только пациенток с бесплатиновым интервалом более 12 мес, было высказано мнение в поддержку платиносодержащей терапии для больных с чувствительными рецидивами, возникшими более чем через 6 мес от окончания первой линии лечения.

Первым исследованием эффективности комбинированной платиносодержащей терапии по сравнению с монотерапией препаратами платины в этой группе больных было ICON4, результаты которого опубликованы в 2003 г. Исследование показало преимущество как по ВБП (12 по сравнению с 9 мес; $p = 0,0004$), так и по продолжительности жизни (29 по сравнению с 24 мес; $p = 0,02$), и было единственным исследованием со статистически значимым увеличением общей выживаемости при применении комбинированного режима химиотерапии для лечения платиночувствительного рецидива рака яичника. ICON4 было хорошо организовано, но имело ряд методологических нарушений. В частности, около 40% пациенток, рандомизированных в группу контроля, т.е. получавших монотерапию платиной, не получали таксаны в первой линии лечения. Монотерапия препаратами платины включала в себя и комбинацию CAP, и карбоплатин в монорежиме, и цисплатин с циклофосфамидом. Таким образом, не вполне терминологически верно характеризовать группу контроля как группу больных, получавших монотерапию препаратами платины. Следует отметить, что преимущество в общей выживаемости при использовании комбинации паклитаксела с препаратами платины отмечено только в группе больных с бесплатиновым интервалом более 12 мес. Тем не менее результаты данного исследования экстраполируют на всех больных с интервалом от окончания первой линии лечения более чем 6 мес. Выводы, сделанные в исследовании ICON4, привели к тому, что критерии доказательности в последующих исследованиях принимались достаточно свободно. Например, последующее исследование AGO-OVAR, сравнивающее комбинацию карбоплатина и гемцитабина с монотерапией карбоплатином, позволило установить увеличение ВБП для комбинированного режима на 2,8 мес ($p = 0,0031$) без улучшения качества и продолжительности жизни (18,0 по сравнению с 17,3 мес; $p = 0,73$) [8].

Однако, несмотря на отсутствие преимуществ по показателям качества и продолжительности жизни, комбинация карбоплатина и гемцитабина была одобрена FDA для лечения больных с платиночувствительным рецидивом рака яичника. Далее встал вопрос о том, является ли показатель ВБП суррогатным маркером продолжительности жизни касательно лечения рецидивов заболевания, а также следует ли считать исследование позитивным в случае увеличения ВБП без увеличения общей выживаемости.

Если для первой линии химиотерапии рака яичника при анализе 5826 больных из 14 рандомизированных исследований ВБП показала корреляцию с продолжительностью жизни, то при лечении рецидивов заболевания убедительных данных, которые демонстрировали бы ценность медианы ВБП как суррогатного маркера выживае-

мости, пока не получено. Именно поэтому в настоящее время эксперты FDA при обсуждении планирования и оценки результатов лечения рака яичника пришли к выводу о том, что ВБП должна использоваться в качестве суррогатного маркера продолжительности жизни в первой линии терапии. Исследование можно считать позитивным, если увеличение ВБП будет коррелировать с увеличением показателей общей выживаемости, тогда как при рецидивах заболевания небольшое увеличение ВБП может не коррелировать с продолжительностью жизни. Таким образом, показатель ВБП пока не является суррогатным маркером общей выживаемости и основанием принятия исследования как позитивного; увеличение выживаемости не является обязательным фактором [13].

Обязательное использование платиновых комбинаций для лечения чувствительных рецидивов рака яичника было поставлено под сомнение при получении результатов исследования III фазы OVA-301, впервые опубликованных в 2008 г. Monk и соавт. В данном исследовании неплатиновая комбинация ПЛД с трабектедином продемонстрировала такую же зависимость эффективности лечения от бесплатинового интервала, как и при платиновой терапии, а также преимущество над монотерапией ПЛД [14].

Трабектедин представляет собой цитостатик, впервые полученный из экстракта тканей карибского оболочника *Ecteinascidia turbinata*, а в настоящее время — путем химического синтеза. Механизм действия препарата основан на связывании с малой бороздкой ДНК, изгибании ее большой бороздки, приводящими в результате к прекращению транскрипции, остановке перехода от фазы G_2 к митозу и в конечном итоге к апоптозу. Комбинация трабектедина с ПЛД является особенно привлекательной в отношении спектра токсичности. Данный режим не вызывает артра- и миалгии, нейропатию и aloпецию, возникающие почти в 80% случаев при лечении паклитакселом, а кроме того, не индуцирует аллергических реакций, которые развиваются у 15–33% больных в среднем на 9–10-м курсе химиотерапии с использованием карбоплатина [15–17].

При первичном анализе данных у пациенток с платинорезистентным рецидивом рака яичника не было установлено ни улучшения качества жизни, ни ВБП от применения комбинации двух неплатиновых агентов по сравнению с монотерапией ПЛД, что подтверждает целесообразность стандартного подхода к лечению данной группы больных неплатиновыми препаратами в монорежиме.

Исследование OVA-301 интересно тем, что является крупным рандомизированным исследованием для принятия решения о потенциальной ценности неплатиновых комбинаций у пациенток с чувствительным рецидивом рака яичника. После получения результатов ВБП, схожих с таковыми принятого стандарта лечения платиновыми комбинациями, уровень доказательности потребовал утверждения нового подхода, в частности применения комбинации неплатиновых агентов при лечении данной группы пациенток. Однако в этом исследовании, как и в исследовании AGO-OVAR, увеличение ВБП не привело к увеличению продолжительности жизни.

По просьбе экспертов FDA далее были проанализированы обновленные данные о выживаемости, показавшие преимущество комбинированного режима химиотерапии, состоявшее в 15% снижении уровня смертности ($p = 0,092$) и значительном (на 41%) снижении риска смер-

Таблица 2. Кокс-регрессионный анализ зависимости ВБП и общей продолжительности жизни от уровня экспрессии биомаркеров

Биомаркеры	Выживаемость без прогрессирования, p	Общая выживаемость, p
BRCA1	0,04	0,16
BRCA2	0,32	0,17
CHK1	0,8	0,99
CHK2	0,004	0,15
ERCC1	0,01	0,12
Ki-67	0,11	0,16
p53	0,78	0,95
Nibrin	0,005	0,03

ти в группе частично платиночувствительных рецидивов рака яичника ($p = 0,0015$) [16]. Медиана продолжительности жизни у пациенток с частично платиночувствительным рецидивом в группе с комбинацией трабектедина с ПЛД составила 23,0 против 17,1 мес в группе монотерапии ПЛД. Некоторые токсичные эффекты комбинированного режима химиотерапии были достаточно тяжелыми: гипербилирубинемия отмечена у 15% пациенток, повышение активности АЛТ 3–4-й степени зарегистрировано у 30,9% женщин, повышение активности АСТ 3–4-й степени — у 7,2% больных, однако отсутствовали виды токсичности, характерные для платиновых производных и таксанов (алопеция зарегистрирована всего в 12% случаев, а нейротоксичность всех степеней тяжести — в 1%).

Очень интересной находкой при подгрупповом анализе оказалось достоверное увеличение общей выживаемости в группе больных, получавших платиносодержащую терапию после прогрессирования на комбинации ПЛД с трабектедином, при сравнении с пациентками, которые после прогрессирования получали любой другой неплатиновый режим (27,7 по сравнению с 22,4 мес; $p = 0,0023$) [16]. Иными словами, при увеличении бесплатинового интервала путем назначения неплатиновой комбинации повышается эффективность последующей платиносодержащей терапии и, как следствие, увеличивается продолжительность жизни.

Этот факт может быть объяснен механизмом действия трабектедина [15]. Трабектедин на клеточных моделях продемонстрировал более активное цитостатическое действие при нарушениях 2 механизмов репарации ДНК [более выраженную активность с сохранной системой эксцизионной репарации (NER), т.е. с высоким уровнем экспрессии ERCC1,2 и XPG (белков репарации ДНК)] и дефиците гомологичной рекомбинантной системы репарации (HR), которая осуществляет свою функцию посредством белка BRCA1.

Препараты платины демонстрируют более высокую активность при дефиците функции эксцизионной репарации (низком уровне ERCC1,2 и XPG), а также при дефиците гомологичной рекомбинантной системы репарации (дефиците BRCA1) [18].

Существует предположение, что трабектедин, связываясь с системой NER и снижая уровень экспрессии ERCC1,2 и XPG, способствует восстановлению чувствительности к препаратам платины, а тот факт, что у больных с платиночувствительным рецидивом рака яичника почти в 50% случаев отмечается дефицит белка BRCA1, который синтезируется одноименным геном, уже известен. Исследования по выявлению маркеров чувствительности к трабектедину продолжаются. Несколько исследований было посвящено поиску потенциальных биомаркеров путем оценки корреляции экспрессии этих белков с чувствительностью к цисплатину и трабектедину

на клеточных линиях рака яичника. Из NER-белков XPF XPG показали высокую корреляцию с активностью трабектедина и цисплатина. Повышенная экспрессия этих белков непосредственно коррелировала с чувствительностью к трабектедину и резистентностью к цисплатину. Данные экспериментальные работы свидетельствуют о возможном использовании белков системы репарации NER в качестве биомаркеров чувствительности к трабектедину.

В 2013 г. авторы исследования OVA-301 опубликовали результаты иммуногистохимического анализа 139 образцов опухолевой ткани пациенток с целью определения уровня экспрессии некоторых белков, участвующих в системах репарации ДНК, и оценили степень корреляции с эффективностью лечения в зависимости от уровня экспрессии. Изучали экспрессию белков nibrin, ATM, BRCA1/2, CHK1, CHK2, DNAPK, ERCC1, FANCD2, ki-67, p-53, Rad50 и XPA. Кокс-регрессионный анализ зависимости ВБП и общей продолжительности жизни от экспрессии биомаркеров представлен в табл. 2 [19].

При кокс-регрессионном анализе установлена корреляция уровня экспрессии BRCA1, CHK2, ERCC1 и nibrin с ВБП, тогда как корреляция с продолжительностью жизни отмечена только в зависимости от уровня экспрессии nibrin.

При выполнении мультивариантного анализа статистически значимая корреляция была обнаружена между высокой экспрессией ERCC1 и низкими цифрами ВБП ($p = 0,017$) и высоким уровнем белка nibrin и низкой общей выживаемостью ($p = 0,02$). Результаты данного анализа показывают, что, возможно, находка в виде белка nibrin позволит определять его в качестве маркера для отбора пациенток, наиболее чувствительных к лечению трабектедином. Однако требуются дальнейшие исследования в этом направлении.

При лечении рака яичника обязательно следует учитывать отличие данного злокачественного новообразования как по биологическим так и по клиническим, клеточным и молекулярным нарушениям от других типов опухолей. До 80% случаев рак яичника диагностируют уже на распространенных стадиях заболевания именно из-за особенностей биологии опухоли. Уже при минимальном объеме происходит активная инвазия опухолевых клеток как в окружающие ткани, так и в кровеносные и лимфатические сосуды. По современной подклассификации Курмана, рак яичника разделяют на 2 типа. Первый тип — высокодифференцированные (муцинозные, светлоклеточные, эндометриоидные, серозные) аденокарциномы, которые обладают медленным темпом роста и выявляются в основном на ранних стадиях заболевания. Второй тип представлен низкодифференцированными серозными аденокарциномами, саркомами яичника, которые отличаются крайне агрессивным течением и уже распространенными стадиями при первичном обращении. Именно

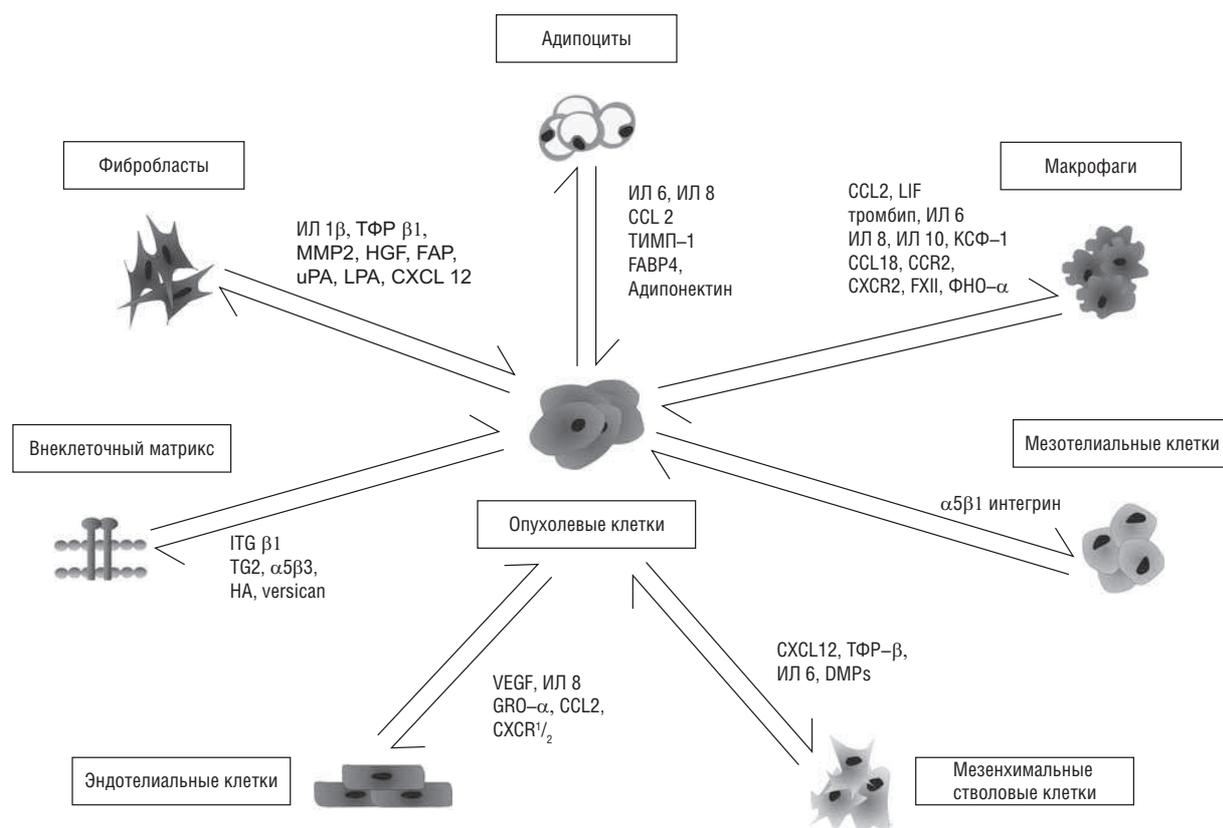


Рис. 1. Взаимодействие опухолевых клеток рака яичников с микроокружением.

Примечание. ИЛ — интерлейкин, ТФР β 1 — трансформирующий фактор роста β 1, MMP-2 — матриксная металлопротеиназа 2, HGF — фактор роста гепатоцитов, FAP — белок активации фибробластов, α -SMA — гладкомышечный актин α , CLIC4 — внутриклеточный хлорный канал, uPA — урокиназа активатора плазминогена, LPA — лизофосфатидная кислота, CXCL12 — лиганд хемокина 12, CCL2 — лиганд хемокина 2, TIMP1 — тканевой ингибитор металлопротеиназ, FABP4 — белок, связывающий жирные кислоты, LIF — фактор, ингибирующий лейкоз, KC β — колониестимулирующий фактор, CCL18 — лиганд хемокина 18, CCR2 — рецептор хемокина (подсемейства CC) 2-го типа, CXCR 2 — рецептор хемокина (подсемейства CXC) 2-го типа, FHO α — фактор некроза опухоли α , FXII — фактор свертывания крови XII (фактор Хагемана), BMPs — костный фактор роста, VEGF — фактор роста эндотелия сосудов, GRO- α — онкоген, регулирующий рост α , ITG- β 1 — интегрин β 1, TG2 — трансглутаминаза 2, HA — гемагглютинин.

опухоли второго типа, имея всего несколько клеток, уже приобретают мезенхимальный фенотип: происходят нарушения нормальных сигналов регуляции с микроокружением, активируются факторы роста эндотелия сосудов (VEGF), фибробластические факторы роста, макрофагальные колониестимулирующие факторы, которые дифференцируют моноциты в опухолеассоциированные макрофаги. Усиливается секреция факторов воспаления (хемокинов CCL2, ИЛ 6), матриксных металлопротеиназ (ММП-2, ММП-9), повышенное содержание которых увеличивает вторжение опухолевых клеток в строму и приводит к ее деструкции. Взаимодействие опухолевых клеток рака яичника с микроокружением представлено на рис. 1 [19].

Дальнейшее изучение механизма действия трабектедина привело к обнаружению еще одного неожиданного цитостатического действия препарата. Показано, что трабектедин способен ингибировать дифференцировку моноцитов в M₂-макрофаги (опухолеассоциированные макрофаги, TAM), которые благоприятствуют пролиферации, метастазированию опухолевых клеток, стимулируют ангиогенез и выделяют ряд матриксремоделирующих ферментов, но не действуют на лейкоциты и лимфоциты, которые формируют противоопухолевый иммунитет. Далее последовал ряд экспериментов по изучению данного

факта в естественных условиях. Исследования проводили на различных моделях опухолей мышей, где было показано, что трабектедин значительно сокращал число циркулирующих моноцитов, макрофагов и опухолеассоциированных макрофагов, но не оказывал никакого влияния на нейтрофилы и лимфоциты. Таким образом, таргетное действие трабектедина именно на макрофаги в естественных условиях является ключевым компонентом противоопухолевой активности препарата, и уменьшение числа макрофагов должно приводить к уменьшению содержания других факторов роста, образование которых стимулируют данные клетки. Иммуногистохимическое исследование срезов опухоли показало, что, действительно, трабектедин значительно снижает уровень экспрессии ангиогенных посредников фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и хемокина CCL2 в сосудах опухоли (рис. 2).

Обнаружение данного механизма действия объясняет больший процент и продолжительность стабилизаций заболевания в исследовании OVA-301, продолжительность стабилизаций в котором существенно выше в группе трабектедина с ПЛД по сравнению с монотерапией ПЛД ($p = 0,008$), и большую эффективность препарата у больных, у которых микроокружение в опухоли принимало большое значение в развитии и метастазировании

Таблица 3. Анализ выживаемости без прогрессирования по подгруппам в исследовании OVA-301

Переменная	Подгруппа	Медиана ВВП, мес		ОР	95%ДИ	ПЛД	ПЛД+Т
		ПЛД	ПЛД+Т				
Степень дифференцировки	Высокая	3,4	5,8	1,49	0,52–4,26	7/10	13/18
	Умеренная	5,8	11,1	0,66	0,4–1,09	36/56	26/57
	Низкая	6,1	7,2	0,82	0,63–1,08	101/164	106/171
	Неизвестно	5,8	7,2	0,73	0,48–1,09	49/86	49/81

Примечание. ВВП — выживаемость без прогрессирования, ОР — отношение рисков, ДИ — доверительный интервал, ПЛД — пегилированный липосомальный доxorубин, Т — трабектедин.

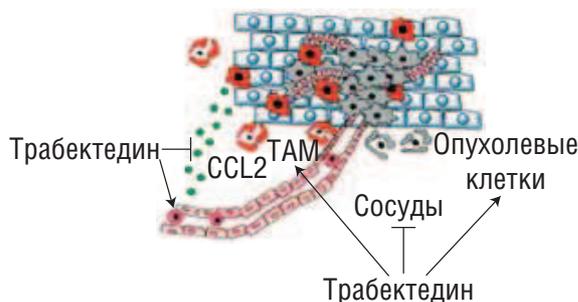


Рис. 2. Механизм действия трабектедина.

120

Примечание. CCL2 — лиганд хемокина 2, TAM — Tyro/Axl/Mer.

процесса, т.е. в опухолях с умеренной и низкой степенью дифференцировки. Интересно отметить, что при изучении путей канцерогенеза рака яичника именно снижение содержания белка BRCA1 или мутации гена, кодирующего этот белок, были обнаружены почти в 50% случаев

опухолей с низкой степенью дифференцировки (опухоль второго типа; табл. 3).

Анализируя имеющиеся в настоящее время данные, становится возможным выделить группу пациенток, у которых можно будет ожидать наибольшего эффекта от применения комбинации ПЛД с трабектедином. Это больные с частично платиночувствительным рецидивом рака яичника с умеренно или низкодифференцированной серозной аденокарциномой. Лучший терапевтический подход к их лечению будет заключаться в назначении последующей платиновой реиндукции, учитывая и клинические данные, и экспериментальные предпосылки. Лучшие результаты лечения больных комбинацией ПЛД с трабектедином по сравнению с монотерапией во всей группе пациенток с чувствительным рецидивом дают возможность назначать ее больным с остаточными явлениями нейротоксичности или при непереносимости препаратов платины.

Что же касается активного использования биомаркеров при отборе пациенток для лечения трабектедином, эти данные нуждаются в дальнейшем экспериментальном подтверждении.

REFERENCES

- Davydov M.I., Aksel' E.M. *Vestn. RONTs — Bulletin of ROCC*. 2011; 22 (3, App.1): 8–169.
- Markman M., Rothman R., Hakes T., Reichman B., Hoskins W., Rubin S., Jones W., Almadrones L., Lewis J.L., Jr. Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. *J. Clin. Oncol.* 1991; 9: 389–393.
- Blackledge G., Lawton F., Redman C., Kelly K. Response of patients in phase II studies of chemotherapy in ovarian cancer: implications for patient treatment and the design of phase II trials. *Brit. J. Cancer*. 1989; 59: 650–653.
- Gore M.E., Fryatt I., Wiltshaw E., Dawson T. Treatment of relapsed carcinoma of the ovary with cisplatin or carboplatin following initial treatment with these compounds. *Gynecol. Oncol.* 1990; 36: 207–211.
- Eisenhauer E.A., Vermorken J.B., van Glabbeke M. Predictors of response to subsequent chemotherapy in platinum pretreated ovarian cancer: a multivariate analysis of 704 patients [see comments]. *Ann. Oncol.* 2011; 22 (Suppl. 8): 49–51. Doi: 10.1093/annonc/mdr467.
- Eisenhauer E.A. Optimal assessment of response in ovarian cancer. *Oncol. Lett.* 2010; 1 (6): 1021–1023.
- Parmar M.K., Ledermann J.A., Colombo N., du Bois A., Delaloye J.F., Kristensen G.B., Wheeler S., Swart A.M., Qian W., Torri V., Fiorani I., Jayson G., Lamont A., Trope C; ICON and AGO Collaborators. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet*. 2003; 361: 2099–2106.
- Pfisterer J., Plante M., Vergote I., du Bois A., Hirte H., Lacave J.A., Wagner U., Stahle A., Stuart G., Kimmig R., Olbricht S., Le T., Emerich J., Kuhn W., Bentley J., Jackisch C., Luck H.J., Rochon J., Zimmermann A.H., Eisenhauer E. Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 4699–4707.
- Ten Bokkel Huinink W., Gore M., Carmichael J., Gordon A., Malfetano J., Hudson I., Broom C., Scarabelli C., Davidson N., Spaczynski M., Bolis G., Malmstrom H., Coleman R., Fields S.C., Heron J.F. Topotecan versus paclitaxel for the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer. *J. Clin. Oncol.* 1997; 15: 2183–2193.
- Trimble E.L., Adams J.D., Vena D., Hawkins M.J., Friedman M.A., Fisherman J.S., Christian M.C., Canetta R., Onetto N., Hayn R. Paclitaxel for platinum-refractory ovarian cancer: results from the first 1000 patients registered to National Cancer Institute Treatment Referral Center 9103. *J. Clin. Oncol.* 1993; 11: 2405–2410.
- Gordon A.N., Fleagle J.T., Guthrie D., Parkin D.E., Gore E.M., Lacave J.A. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 3312–3322.
- Cantu M.G., Buda A., Parma G., Rossi R., Floriani I., Bonazzi C., Dell'Anna T., Torri V., Colombo N. Randomized controlled trial of single-agent paclitaxel versus cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in patients with recurrent ovarian cancer who responded to first-line platinum-based regimens. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 1232–1237.

13. Cannistra S.A. Is there a «best» choice of second-line agent in the treatment of recurrent, potentially platinum-sensitive ovarian cancer. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 1158–1160.
14. Monk B.J., Herzog T., Kaye S., Krasner C.N., Vermorken J.B., Muggia F.M., Pujade-Lauraine E., Park Y.C., Parekh T.V., Poveda A.M. A randomized phase III study of trabectedin with pegylated liposomal doxorubicin versus PLD in relapsed, recurrent ovarian cancer. Proceedings of the 33rd Annual Meeting of the European Society of Medical Oncology. *Stockholm*. 2008. Abstract LBA3.
15. D’Incalci M., Galmarini C.M. A review of trabectedin (ET-743): a unique mechanism of action. *Mol. Cancer Ther.* 2010; 9 (8): 2157–2163. Doi: 10.1158/1535-7163.MCT-10-0263.
16. Monk B.J., Dalton H., Benjamin I., Tanovic A. Trabectedin as a new chemotherapy option in the treatment of relapsed platinum sensitive ovarian cancer. *Curr. Pharm. Des.* 2012; 18 (25): 3754–3769.
17. Shoji T., Takatori E., Kaido Y. et al. Usefulness of desensitization protocol for carboplatin hypersensitivity reaction during docetaxel-carboplatin therapy for recurrent ovarian cancer: Case report. 2012. *Oncol. Lett.* 2010; 1 (6): 1021–1023.
18. D’Incalci M., Galmarini C.M. Predicting cisplatin and trabectedin drug sensitivity in ovarian and colon cancers. *Mol. Cancer Ther.* 2008; 7 (1): 10–18. Doi: 10.1158/1535-7163.MCT-07-0192.
19. Avila M.A. Exploratory analysis of nibrin in advanced ovarian cancer (AOC) patients treated in the phase III OVA-301 trial. ASCO. 2013; abstr. 5566.

FOR CORRESPONDENCE

Khokhlova Svetlana Viktorovna, MD, senior research scientist of Chemotherapy Department of FSBI “N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center” of RAMS.

Address: 24, Kashirskoe Highway, Moscow, RF, 115478; **tel.:** +7 (495) 324-19-19, **e-mail:** svkhokhlova@mail.ru

Cherkasova Marina Valer’evna, postgraduate of the Department of Oncology of RMAPE.

Address: 2/1, Barrikadnaya Street, Moscow, RF, 123995; **tel.:** (499) 252-21-04; **e-mail:** m_cherkasova@mail.ru

Orel Nadezhda Fedorovna, PhD, leading research scientist of Chemotherapy Department of FSBI “N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center” of RAMS, professor of the Department of Oncology of RMAPE.

Address: 24, Kashirskoe Highway, Moscow, RF, 115478; **tel.:** +7 (495) 324-19-19; **e-mail:** orel.nad@yandex.ru

Limareva Svetlana Vladimirovna, MD, research scientist of Chemotherapy Department of FSBI “N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center” of RAMS.

Address: 24, Kashirskoe Highway, Moscow, RF, 115478; **tel.:** +7 (495) 324-19-19; **e-mail:** s-limareva@yandex.ru

Bazaeva Irina Yakovlevna, postgraduate of Chemotherapy Department of FSBI “N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center” of RAMS.

Address: 24, Kashirskoe Highway, Moscow, RF, 115478; **tel.:** +7 (495) 324-19-19; **e-mail:** irinabazaeva@rambler.ru

Gorbunova Vera Andreevna, PhD, professor, Head of Chemotherapy Department of FSBI “N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center” of RAMS.

Address: 24, Kashirskoe Highway, Moscow, RF, 115478; **tel.:** +7 (495) 324-19-19; **e-mail:** veragorbunova@mail.ru