

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ
И МЕДИЦИНСКОЙ РАДИОЛОГИИ ИМ. Н.Н. АЛЕКСАНДРОВА»

Объект авторского права

УДК 618.11-006.6-085.28 (043.3)

ЖАРКОВА
Екатерина Юрьевна

**ХИМИОТЕРАПИЯ ВТОРОЙ ЛИНИИ ПРИ ПЛАТИНО-
РЕЗИСТЕНТНОМ РАКЕ ЯИЧНИКОВ**

**Автореферат диссертации
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.12 – онкология**

Минск 2025

Научная работа выполнена в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»

Научный руководитель	Мавричев Сергей Анатольевич , доктор медицинских наук, доцент, заместитель директора по лечебной работе государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»
Официальные оппоненты:	Литвинова Татьяна Михайловна , доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры онкологии с курсом повышения квалификации и переподготовки учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» Беляковский Василий Николаевич , доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры онкологии учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет»
Оппонирующая организация	Учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет»

Защита состоится 12 ноября 2025 года в 14.00 на заседании совета по защите диссертаций Д 03.12.01 при государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (223040, Минский р-н, агр. Лесной, e-mail: N.Artemova@omr.by, тел. +37517 389 95 61).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова».

Автореферат разослан «7» октября 2025 г.

Ученый секретарь
совета по защите диссертаций
доктор медицинских наук, профессор



Н.А. Артемова

ВВЕДЕНИЕ

Рак яичников (РЯ) вследствие своих биологических особенностей (отсутствие симптомов на ранних стадиях заболевания, склонность к имплантационному метастазированию по серозным оболочкам таза и брюшной полости) является агрессивно протекающим процессом, отличается неблагоприятным прогнозом и высокой смертностью. Эффективные скрининговые методики до настоящего времени не разработаны. По данным международного агентства по изучению рака (International Agency for Research of Cancer) РЯ занимает седьмое место в структуре онкологических заболеваний среди женского населения в мире, ежегодно в мире у 300 000 женщин диагностируют РЯ, и 150 000 умирают от этого заболевания [Bray F. et al., 2024].

По показателю смертности среди всех злокачественных опухолевых заболеваний женской репродуктивной системы РЯ занимает одно из лидирующих положений во всем мире, уступая раку молочной железы и раку шейки матки [Bray F. et al., 2024].

Согласно данным Белорусского Канцер-регистра в 2022 г. среди всех вновь выявленных случаев РЯ I–II стадии диагностированы у 45,5%, III стадия – у 35,8%, IV – у 17,2% пациенток. Пятилетняя кумулятивная скорректированная выживаемость в 2022 г. при I–II стадии составила 91,5%, при III стадии – 45,6%, а при IV стадии – 18,4% [Океанов А.Е. и др., 2022].

Тактика первичного лечения РЯ вне зависимости от стадии заболевания заключается в выполнении максимально возможной циторедуктивной операции в сочетании с химиотерапией (ХТ) с использованием препаратов платины и таксанов [Pomel C. et al., 2007]. Несмотря на активную хирургическую тактику, разработку и внедрение в лечебный процесс новых лекарственных препаратов, в том числе таргетных, результаты лечения пациенток с этой патологией остаются неудовлетворительными. Примерно у 10% пациенток прогрессирование заболевания развивается в ходе первичного лечения, а у 55–75% пациенток – в первые два года после его окончания [Johnston S. R. D. et al., 2004].

Особенно неблагоприятный прогноз имеют пациентки, когда прогрессирование заболевания наступило в ходе проведения первой линии ХТ (платино-рефрактерный РЯ) или в течение 6 мес. с момента ее завершения (платино-резистентный РЯ) [Stuart G. C. E. et al., 2011]. Медиана общей выживаемости (ОВ) у таких пациенток не превышает 12 – 14 мес. [Oronsky B. et al., 2017]. Стандартом лечения в таких случаях является монотерапия неплатиновыми химиопрепаратами, не применявшимися в первой линии лечения (паклитаксел, доцетаксел, пегилированный липосомальный

доксорубицин (ПЛД), топотекан, гемцитабин). Однако частота объективного ответа опухоли на терапию невысокая: от 5,9 до 30% [Oronsky V. et. al., 2017]. Хотя арсенал используемых препаратов для второй линии лечения достаточно широк, ни один из них в монорежиме не позволяет достичь длительной безрецидивной выживаемости и не приводит к увеличению продолжительности жизни.

Совместное применение нескольких цитостатиков, обладающих различными механизмами действия и не имеющих перекрестной резистентности может повысить эффективность лечения, то есть улучшить объективный ответ опухоли на лечение и увеличить выживаемость без прогрессирования и ОВ.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с научными программами (проектами), темами

Работа выполнена на базе государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» в рамках научно-исследовательской работы «Разработать и внедрить способ лечения платино- и паклитаксел-резистентного рака яичников» (номер гос. регистрации 20163098, сроки выполнения 01.01.2016 - 31.12.2020 гг.); задания Государственной научно-технической программы «Новые методы оказания медицинской помощи», подпрограммы «Онкологические заболевания».

Диссертационное исследование соответствует приоритетным направлениям научно-технической деятельности в Республике Беларусь на 2016-2020 гг., утвержденным Указом Президента Республики Беларусь от 22.04.2015 № 166 (пункт 4. Медицина, фармацевтика, медицинская техника: технологии профилактики, диагностики и лечения заболеваний), а также приоритетным направлениям научно-технической и инновационной деятельности на 2021-2025 годы, утвержденным Указом Президента Республики Беларусь от 07.05.2020 г. № 156 (пункт 2. Биологические, медицинские, фармацевтические и химические технологии и производства: диагностика, медицинская профилактика и лечение инфекционных, включая вирусной этиологии, и неинфекционных заболеваний, экспертиза качества медицинской помощи).

Цель исследования: повысить эффективность лечения платино-резистентного РЯ путем применения комбинированного режима ХТ с использованием треоосульфана в сочетании с иринотеканом.

Задачи исследования:

1. Разработать оригинальный эффективный в отношении платино-резистентного РЯ режим ХТ, включающий комбинированное применение треосульфана в сочетании с иринотеканом.
2. Оценить непосредственные (частота ответа опухоли на лечение) и отдаленные (время до прогрессирования (ВДП), ОВ) результаты применения предложенного метода лечения.
3. Оценить безопасность и переносимость разработанного режима ХТ согласно критериям CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) 5-го пересмотра.
4. Сравнить эффективность применения схемы лечения треосульфан в сочетании с иринотеканом с другими режимами комбинированной ХТ (гемцитабин + оксалиплатин, доксорубицин+ циклофосфамид) в качестве второй линии лечения платино-резистентного РЯ.

Объект исследования: пациентки, которым в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» в 2013-2020 было проведено лекарственное лечение второй линии по поводу платино- резистентного РЯ.

Предмет исследования: непосредственные и отдаленные результаты, безопасность лечения при применении треосульфана в сочетании с иринотеканом.

Научная новизна

Впервые обоснован и разработан метод лечения платино-резистентного РЯ с использованием треосульфана в сочетании с иринотеканом и изучена его эффективность и безопасность в проспективном нерандомизированном исследовании, проведено сравнение эффективности разработанного режима лечения с группой исторического контроля.

Положения, выносимые на защиту

1. Разработан оригинальный режим ХТ для лечения платино-резистентного РЯ, включающий треосульфан (6 г/м^2) в сочетании с иринотеканом (180 мг/м^2) с интервалом между курсами 21 день. Применение данного режима продемонстрировало высокую клиническую эффективность, обеспечив частоту объективного ответа опухоли 44,1% и общую частоту

лечебного эффекта 74,3%. Установлено, что совместное применение треосульфана в сочетании с иринотеканом значительно превосходит другие схемы комбинированной ХТ: частота объективного ответа выше на 19,7% по сравнению с режимом GEMOX и на 20,7% по сравнению с режимом AC.

2. Разработанный режим ХТ, включающий треосульфат в сочетании с иринотеканом, демонстрирует высокую эффективность в лечении платино-резистентного и платино-рефрактерного РЯ, обеспечивая медиану ВДП 6,6 мес. Преимущества данной схемы подтверждаются статистически значимыми различиями по сравнению с группой исторического контроля: на 27,6% более высокая медиана ВДП, чем при применении режима GEMOX (4,8 мес.) ($p < 0,05$), на 60,6% более высокая ВДП, чем при применении режима AC (2,6 мес.) ($p < 0,001$). Анализ подгрупп показывает сопоставимую эффективность разработанного режима ХТ при лечении как платино- резистентного, так и платино-рефрактерного РЯ ($p = 0,62$).

3. Режим ХТ треосульфат в сочетании с иринотеканом демонстрирует удовлетворительную переносимость с низкой частотой выраженной гематологической токсичности. Нейтропения III-IV степени выраженности зарегистрирована у 8 (5,1%) из 152 включенных в исследование пациенток, анемия III-IV степени – у 7 (4,5%) пациенток, тромбоцитопения III-IV степени – у 3 (1,9%) пациенток. Преобладающим нежелательным явлением среди негематологических осложнений была диарея, зарегистрированная у 17 (10,9%) пациенток, причем в 88,2% случаев ее выраженность не превышала I-II степени.

Личный вклад соискателя ученой степени

Автором проведен всесторонний анализ литературы по проблеме исследования. Автор осуществляла набор пациенток в исследование согласно критериям включения, планировала этапы исследования, проводила лечение пациенток, выполнила обработку первичной медицинской документации, сформировала базу данных, провела статистическую обработку данных, сформулировала выводы и рекомендации, опубликовала результаты исследования в статьях.

Автором в соавторстве разработан «Метод лечения платино- и паклитаксел-резистентного рака яичников» (инструкция по применению, утвержденная Министерством здравоохранения Республики Беларусь, регистрационный номер № 114-1120, утв. 07.12.2020).

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов

Основные результаты исследования доложены и обсуждены на конференциях:

1. Научная сессия БГМУ 29 января 2015 г., г. Минск, Беларусь;
2. Научная сессия БГМУ, 27 января 2021 г., г. Минск, Беларусь;
3. Республиканская научно-практическая конференция (онлайн-формат) «Современные тенденции в лечении опухолей кожи и мягких тканей», 24 декабря 2021 г., г. Минск, Беларусь;
4. ESMO congress 2022, 13-16 сентября, г. Париж, Франция;
5. Республиканская научно-практическая конференция с международным участием: «Современные аспекты диагностики и лечения в онкогинекологии», 2 декабря 2022., г. Минск, Беларусь

Практические результаты диссертации оформлены в виде инструкции по применению, внедрены в клиническую практику в государственных учреждениях: ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», УЗ «Минский городской клинический онкологический центр», УЗ «Витебский областной клинический онкологический диспансер», У «Гомельский областной клинический онкологический диспансер».

Опубликованность результатов диссертации

По теме диссертации опубликовано: 6 статей в рецензируемых журналах, 5 тезисов докладов научных конференций, одна инструкция по применению, утвержденная Министерством здравоохранения Республики Беларусь. Всего имеется 4 публикации по теме диссертации, соответствующих пункту 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий. Общий объем опубликованных статей – 2,1 авторских листа.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 86 страницах и состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, материала и методов исследования, результатов собственных исследований, изложенных в трех главах, заключения, а также списка из 160 использованных источников литературы, 12 публикаций соискателя. Работа содержит 17 таблиц, иллюстрирована 11 рисунками.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Материал и методы исследования

Объектом исследования явились данные о 288 пациентках с платино-резистентным и платино-рефрактерным РЯ, которые получали лечение в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова».

В часть исследования по оценке безопасности использования треосульфана при лечении платино-резистентного РЯ и разработке комбинированного режима ХТ вошли 42 пациентки, получившие на предыдущих этапах лечения от 3 до 7 линий терапии. Изучалась эффективность и безопасность применения следующих цитостатиков: треосульфана, карбоплатина и иринотекана.

Монотерапия треосульфаном проведена у 4 пациенток с платино-резистентным РЯ. Несмотря на удовлетворительную переносимость и отсутствие тяжелых побочных реакций, эффективность лечения отсутствовала. Применение треосульфана у предлеченых пациенток признано нецелесообразным. С учетом частоты и выраженности токсического и лечебного эффекта разработан оригинальный режим комбинированной ХТ в отношении платино-резистентного РЯ: треосульфан в дозе 6 г/м² в виде 30-минутной инфузии с последующим двухчасовым введением иринотекана в дозе 180 мг/м². Интервал между курсами – 21 день.

Комбинация треосульфана с карбоплатином применена для лечения 11 пациенток. Целью данной части работы являлось определить, возможно ли с помощью треосульфана преодолеть имеющуюся резистентность к препаратам платины. У всех пациенток из этой группы в ходе лечения зарегистрировано прогрессирование опухолевого процесса, что свидетельствовало о неспособности треосульфана преодолеть резистентность к препаратам платины.

Комбинация треосульфана с иринотеканом апробирована у 27 пациенток. Оба препарата демонстрируют активность в монотерапии, но различие механизмов действия позволило предположить потенциальный синергизм при совместном применении. Доза иринотекана была 180 мг/м². Медиана ВДП составила 1,8 мес. при дозе треосульфана 5 г/м² и увеличилась до 2,6 мес. при 6 г/м². Терапия продемонстрировала хорошую переносимость, без тяжелой токсичности.

Полученные результаты позволили считать наиболее подходящим режимом для продолжения исследования комбинацию треосульфана в дозе 6

г/м² в виде 30-минутной инфузии с последующим двухчасовым введением иринотекана в дозе 180 мг/м².

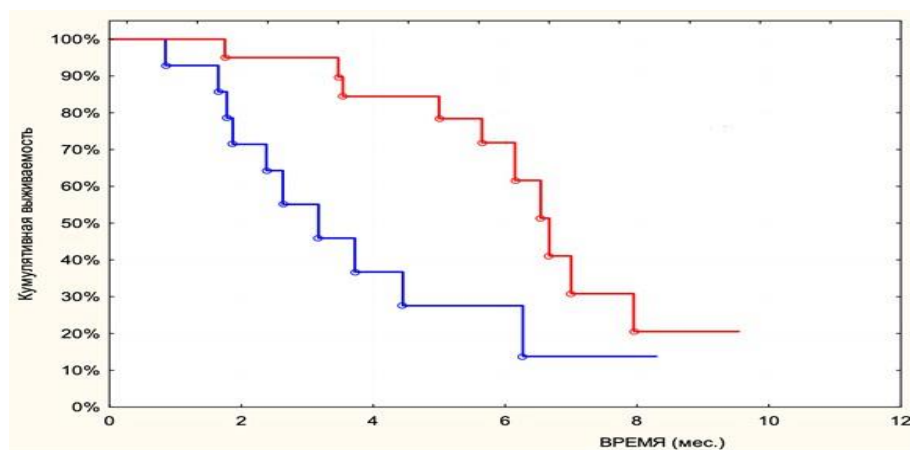
В проспективное рандомизированное исследование были включены 166 пациенток. Лечение по схеме треосульфан в сочетании с иринотеканом в качестве второй линии терапии получили 152 пациентки (основная группа), 14 пациенток получили иринотекан в виде монокимиотерапии (контрольная группа).

Критерии включения в проспективное исследование: гистологически подтверждённый диагноз РЯ; комплаентность пациентки при участии в исследовании; возраст старше 18 лет; платино-рефрактерный РЯ или платино-резистентный РЯ; наличие измеримого заболевания согласно критериям RECIST; ожидаемая продолжительность жизни пациенток более трех мес.; адекватная функция органов; отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний, препятствующих проведению ХТ; отсутствие симптоматического метастатического поражения центральной нервной системы.

Медиана возраста включенных в проспективное исследование пациенток составила 57 лет с колебаниями от 30 до 79 лет. В большинстве случаев (92,8%) физический статус по шкале ECOG оценивался как удовлетворительный (ECOG 0-1). У 129 (84,9%) пациенток заболевание изначально было выявлено в III–IV стадии согласно классификации FIGO. В структуре гистологических подтипов опухоли преобладала серозная карцинома высокой степени злокачественности (high grade) – 122 пациентки (79,6%).

На этапе промежуточного анализа, проведенного после включения в исследование 14 пациенток в контрольную группу (монотерапия иринотеканом) и 20 пациенток в основную группу (комбинированная ХТ треосульфаном и иринотеканом), были получены статистически значимые различия в эффективности лечения.

В основной группе медиана ВДП составила 6,8 мес., тогда как в группе сравнения этот показатель был значительно ниже – всего 3,2 мес. ($p=0,025$) (рисунок 1). С учетом полученных результатов и исходя из морально-этических принципов, на ученом совете центра было принято решение о досрочном прекращении рандомизированного исследования. Дальнейший набор пациенток осуществлялся исключительно в группу лечения с использованием треосульфана в сочетании с иринотеканом.



— контрольная группа — основная группа

Рисунок 1 – ВДП в основной (n=20) и контрольной (n=14) группах

В группу исторического контроля включено 80 пациенток с платино-резистентным РЯ, которые во второй линии ХТ получали комбинированную ХТ на базе РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова с 2009 по 2020 гг. 47 пациенток получали доксорубицин в сочетании с циклофосфаном (АС), 33 – гемцитабин в сочетании с оксалиплатином (GEMOX).

По основным клинико-демографическим критериям проспективная группа и группа пациенток исторического контроля были сопоставимы.

Критерии эффективности проведенного лечения. Непосредственная эффективность лечения оценивалась в соответствии с критериями RECIST 1.1 (Response Evaluation Criterion Solid Tumors).

В исследовании оценивали ВДП, ОВ, степень тяжести и частоту возникновения побочных эффектов. За начало наблюдения принимали дату проведения первого курса лечения в качестве второй линии ХТ. В качестве события принимали дату установления прогрессирования заболевания, дату смерти пациентки вне зависимости от ее причины.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения STATISTICA 10. и SPSS for Windows, v.17.

Результаты клинического исследования

Эффективность режима треосульфан в сочетании с иринотеканом

В проспективное нерандомизированное исследование включены 152 пациентки. Проведено 791 курсов ХТ по схеме треосульфан в сочетании с иринотеканом. Медиана продолжительности интервала между последним применением препаратов платины и комбинации треосульфана с

иринотеканом составила 2,94 мес. с колебаниями от 0,69 до 8,22 мес. У 39 (25,7%) пациенток рецидив заболевания наступил в ходе лечения препаратами платины или спустя 4 недели после его завершения (платино-рефрактерный РЯ).

Полная регрессия опухоли в ходе лечение зарегистрирован у 7 пациенток (4,6 %), частичный ответ – у 60 (39,5%), стабилизация процесса – у 46 (30,2%), прогрессирование заболевания – у 39 (25,7%) (рисунок 2).

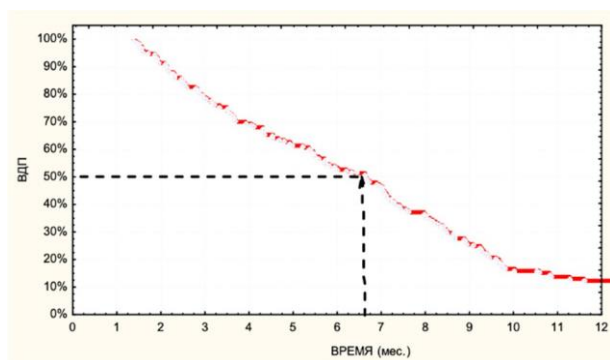


Рисунок 2 – Ответ опухоли на лечение

Непосредственный эффект (полная + частичная регрессия опухоли) составил 44,1%, лечебный эффект (полная регрессия опухоли + частичная регрессия опухоли + стабилизация опухолевого процесса) – 74,3%.

Медиана ВДП составила – 6,6 мес., медиана ОВ – 16,9 мес. (рисунок 3).

а)



б)

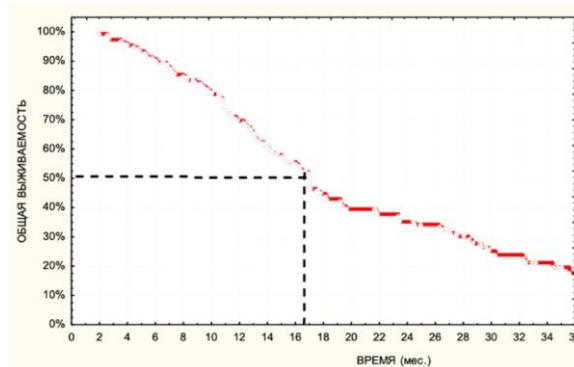


Рисунок 3 – ВДП (а) и ОВ (б) пациенток проспективной группы

Проведен анализ выживаемости без прогрессирования для пациенток с платино-рефрактерным (n=37) и платино-резистентным рецидивом РЯ

(n=115). Медиана ВДП – 6,3 и 6,8 мес. соответственно ($p=0,176$) (рисунок 4). Таким образом, схема треосульфан в сочетании с иринотеканом оказалась одинаково эффективной как в отношении платино-рефрактерного, так и в отношении платино-резистентного РЯ.

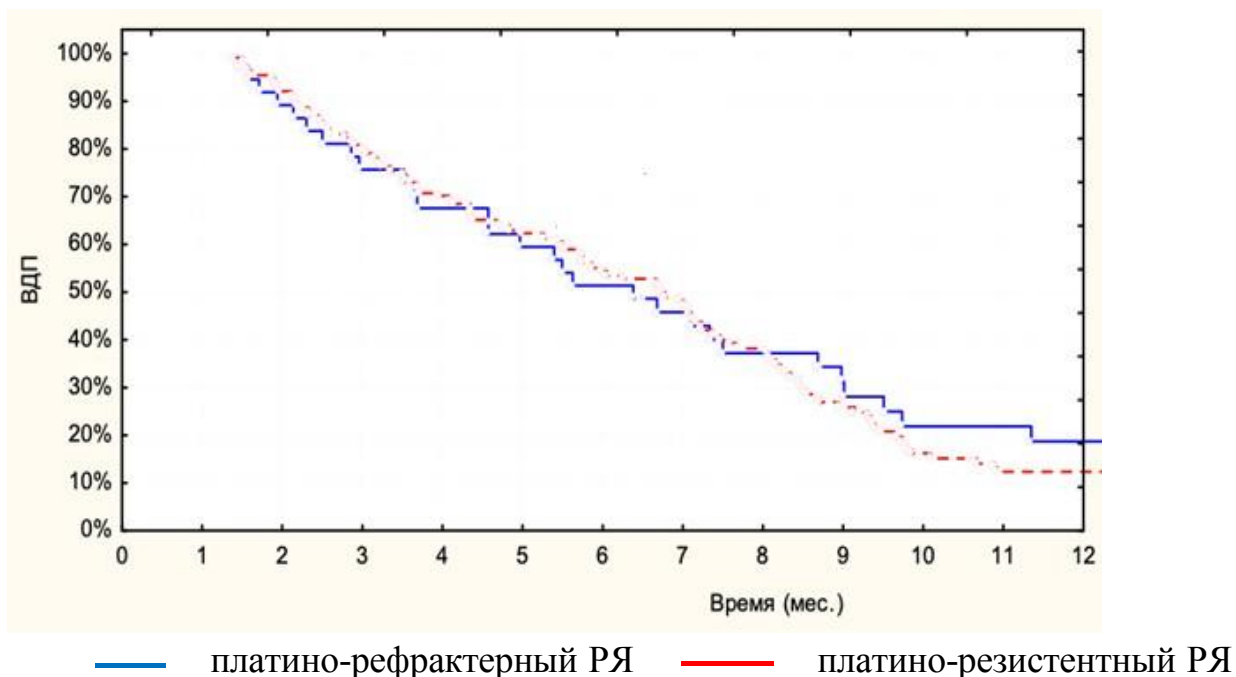


Рисунок 4 – ВДП при платино-рефрактерном и платино-резистентном РЯ

Оценка безопасности режима треосульфан в сочетании с иринотеканом

Треосульфан относится к группе алкилирующих соединений, для которых характерна высокая гематологическая токсичность. Иринотекан – ингибитор топоизомеразы I, наиболее частыми побочными эффектами в результате его применения является диарея и гематологическая токсичность. В рамках исследования проведен 791 курс ХТ треосульфаном в сочетании с иринотеканом, среднее число курсов – 5 (интервал от 2 до 12 курсов). Средняя доза треосульфана при проведении 1 курса ХТ составила 11 г. (интервал 9-12 г), иринотекана – 300 мг (интервал 270 – 360 мг).

Редукция дозы цитостатиков понадобилась при лечении 17 из 152 пациенток (11,1%), в 62 курсах ХТ (7,8%). Основными причинами редукции дозы были диарея III степени выраженности (2 пациентки) и тромбоцитопении и/или нейтропении III степени выраженности (16 пациенток).

Увеличение межкурсовых промежутков более чем на 21 день (от 7 до 17 дней) было необходимо восьми пациенткам (5,2%) и было обусловлено

нейтропенией II степени выраженности (абсолютное число нейтрофилов в общем анализе крови $1,0 - 1,5 \times 10^9/\text{л}$).

В рамках исследования ХТ была отменена у 2-х пациенток (1,3%). Первой пациентке из-за повторного развития тромбоцитопении IV степени выраженности, второй – из-за развития острой кишечной непроходимости на фоне проведения лечения.

Гематологическая токсичность зарегистрирована в 215 (27,1%) из 791 проведенных курсов. В большинстве случаев нежелательные эффекты со стороны системы кроветворения соответствовали I–II степени выраженности. Нейтропения развилась в 23,9% курсов, при этом III и IV степени выраженности нейтропении составили 1/3 от всех случаев нейтропений. Зарегистрировано 7 случаев фебрильной нейтропении (ФН) (развитие нейтропении на фоне повышения температуры тела $\geq 38,1^\circ\text{C}$ при измерении в подмышечной впадине). При развитии ФН пациентки госпитализировались в химиотерапевтическое онкологическое отделение стационара, где им оказывалось необходимое лечение с использованием колониестимулирующих факторов (филграстим), антибактериальных препаратов (левофлоксацин + амоксициллин/клавулонат или левофлоксацин + цефепим), антимикотиков (флуконазол).

Алгоритм профилактики гематологической токсичности: если на 7–10-е сутки после окончания курса ХТ количество нейтрофилов составляет $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$, то колониестимулирующие факторы не назначаются, если количество нейтрофилов составляет $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$, то при следующем курсе ХТ через сутки после его завершения показано применение филграстима в дозе 300 мкг подкожно ежедневно в течение 4 суток.

Вторым по частоте развития среди всех побочных эффектов со стороны системы кроветворения была анемия (9,4% курсов ХТ). Анемия III–IV степени выраженности зарегистрирована всего в 1,9% курсов, этим пациенткам была проведена заместительная терапия (трансфузия эритроцитарной массы), а при необходимости продолжения лечения – коррекция дозы треоосульфана на 25%.

Тромбоцитопения развилась в 3,8% курсов, III–IV степени – в 0,5%. Заместительная терапия (трансфузия тромбоцитарной массы) проводилась в 3-х случаях. Удлинение межкурсового промежутка в большинстве случаев позволило завершить программу лечения, лишь 1 пациентке лечение с использованием разработанного режима ХТ было отменено в связи с повторным развитием тромбоцитопении IV степени выраженности.

Профиль гематологической токсичности отображен в таблице 1.

Таблица 1 – Профиль побочных эффектов со стороны системы кроветворения

Гематологическая токсичность	Степень выраженности	Пациентки (n = 152)	
		количество пациенток	%
Нейтропения	Всего	72	46,2%
	I	23	14,7%
	II	41	26,3%
	III	6	3,8%
	IV	2	1,3%
Тромбоцитопения	Всего	24	15,4%
	I	9	5,8%
	II	12	7,7%
	III	2	1,3%
	IV	1	0,6%
Анемия	Всего	68	43,6%
	I	39	25,0%
	II	22	14,1%
	III	5	3,2%
	IV	2	1,3%

За счет приемлемого уровня гематологической токсичности при применении режима тресульфан + иринотекан, констатирован факт минимальной необходимости в поддерживающей терапии.

В структуре негематологической токсичности преобладали тошнота и рвота, общая слабость, диарея. У одной пациентки развилась бессимптомная фибрилляция предсердий, ритм восстановился самостоятельно. У троих пациенток из основной группы выявлена кожная сыпь по типу крапивницы.

Тошнота и рвота наблюдались редко, были умеренно выраженными в связи с использованием премедикации. В случае развития III степени выраженности тошноты/рвоты при проведении последующих курсов ХТ в состав премедикации включали апрепитант.

Ранняя диарея не была зарегистрирована ни у одной пациентки, что, вероятнее всего, обусловлено профилактическим подкожным введением атропина сульфата в дозе 0,3 мг за 30 минут до начала инфузии иринотекана. Поздняя диарея (развитие происходит позднее чем через 24 часа после инфузии иринотекана) зарегистрирована у 7,8% пациенток. В большинстве случаев развитие диареи происходило на 4–10 сутки после проведения курса

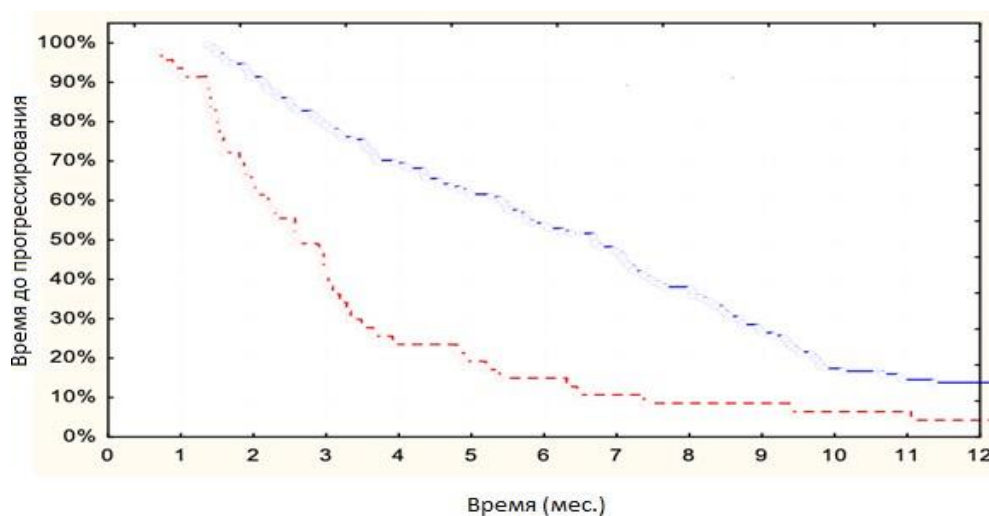
ХТ. За исключением двух пациенток, диарея соответствовала I-II степени выраженности. Одной пациентке с развившейся диареей IV степени выраженности понадобилась госпитализация в терапевтическое отделение для проведения инфузионной терапии и коррекции электролитных нарушений.

У всех пациенток, получавших ХТ по разработанному режиму, наблюдалась алоpecia. Не было зарегистрировано ни одного летального исхода, ассоциированного с лечением по разработанному режиму.

Треосульфат + иринотекан в сравнении с другими режимами комбинированной химиотерапии, применяемыми во второй линии лечения.

В рамках исследования проведено сравнение эффективности разработанного режима ХТ с группой исторического контроля. В данную группу были включены 80 пациенток, которые получали лекарственное лечение по следующим схемам комбинированной ХТ: доксорубицин в сочетании с циклофосфамидом (АС); гемцитабин в сочетании с оксалиплатином (GEMOX). Основным критерием оценки эффективности лечения была медиана ВДП.

47 пациенток получили лечение в режиме АС: доксорубицин в дозе 60 мг/м² + циклофосфамид 600 мг/м² в 1-й день, интервал между курсами – 3 недели. Всего проведено 144 курса ХТ. Анализ медианы ВДП показал статистически значимое различие между режимом треосульфат в сочетании с иринотеканом и АС: 6,6 и 2,6 мес. соответственно (p < 0,001). Сравнение ВДП двух комбинированных режимов ХТ (АС и треосульфат + иринотекан) отображены на рисунке 5.



— треосульфат + иринотекан — АС

Рисунок 5 – ВДП при лечении в режиме АС и в режиме треосульфат + иринотекан

Лечение по схеме GEMOX (гемцитабин 1 000 мг/м² в 1-й день + оксалиплатин 100 мг/м² во 2-й день, интервал между курсами – 2 недели) получили 33 пациентки. Медиана ВДП достигла 4,8 мес. При сравнении медианы ВДП установлено статистически значимое различие между режимом треосульфан в сочетании с иринотеканом и GEMOX: 6,6 и 4,8 мес. соответственно ($p=0,016$).

Сравнение эффективности двух комбинированных режимов ХТ GEMOX и треосульфан + иринотекан отображены на рисунке 6.

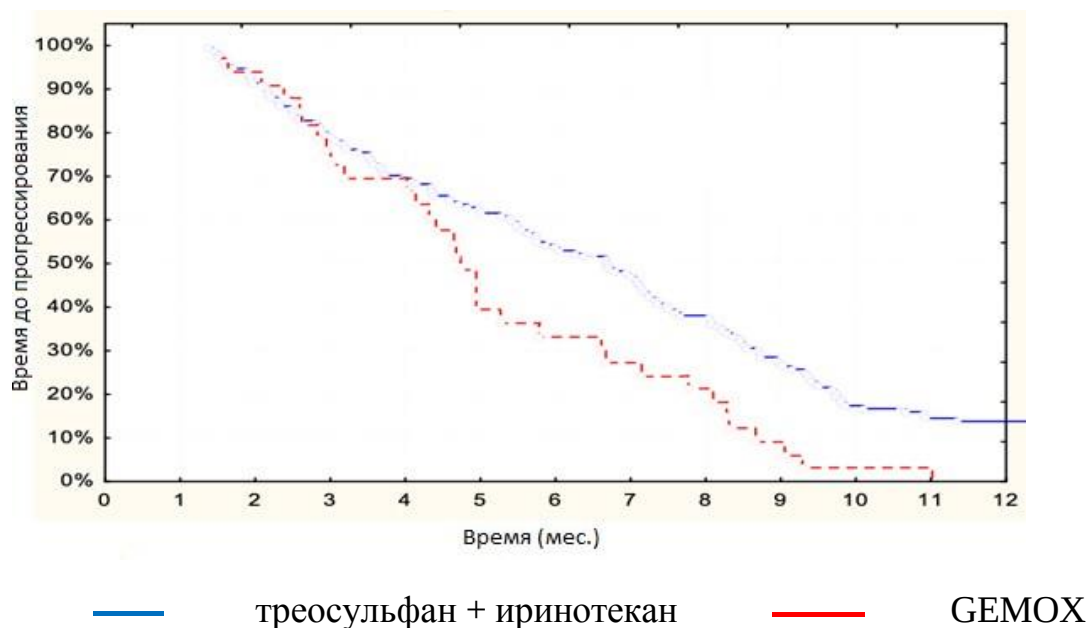


Рисунок 6 – ВДП при лечении в режиме GEMOX и в режиме треосульфан + иринотекан

При применении режима GEMOX полный ответ опухоли на лечение зарегистрирован у 2 пациенток (6,1%), частичный ответ – у 6 пациенток (18,1%), стабилизация – у 10 пациенток (30,3%), прогрессирование заболевания – у 15 (45,5%). При использовании режима АС не было зарегистрировано ни одного полного ответа опухоли на терапии, у 11 пациентов (23,4%) была частичная регрессия опухоли, стабилизация опухолевого процесса наблюдалась у 17 пациенток (36,2%), прогрессирование опухолевого процесса зарегистрировано у 19 пациенток (40,4%). Таким образом частота объективного ответа опухоли при использовании комбинированного режима ХТ треосульфан в сочетании с иринотеканом на 19,7% больше, чем при применении режима GEMOX, и на 20,7% больше, чем при применении режима АС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. С учетом частоты и выраженности токсического и лечебного эффекта разработан оригинальный режим комбинированной ХТ в отношении платино-резистентного РЯ: треосульфан в дозе 6 г/м² в виде 30-минутной инфузии с последующим двухчасовым введением иринотекана в дозе 180 мг/м². Интервал между курсами – 21 день [1–А, 5–А, 6–А].

2. При использовании разработанного режима лечения у пациенток с платино-резистентным РЯ достигнуты следующие непосредственные результаты лечения: полная регрессия опухоли в ходе лечения достигнута в 4,6% случаев, частичный ответ опухоли на лечение – в 39,5%, стабилизация опухолевого процесса – в 30,2%, прогрессирование заболевания – в 25,7%. Таким образом, частота объективного ответа опухоли на лечение составила 44,1%, частота лечебного эффекта – 74,3%. Установлено, что частота объективного ответа опухоли при использовании комбинированного режима ХТ треосульфан в сочетании с иринотеканом на 19,7% больше, чем при применении режима GEMOX, и на 20,7% больше, чем при применении режима АС [1–А, 4–А, 5–А, 7–А, 8–А, 9–А, 10–А, 11–А].

3. Комбинация треосульфана с иринотеканом является эффективной при лечении платино-резистентного и платино-рефрактерного РЯ и позволяет достичь медианы ВДП 6,6 мес., а медианы ОВ 16,8 мес. Полученные результаты по основному критерию эффективности лечения (медиана ВДП) по разработанной схеме в 2,5 раза больше, чем при применении треосульфана в монорежиме. Разработанный режим лечения одинаково эффективен как в отношении платино-рефрактерного, так и в отношении платино-резистентного РЯ. Медиана ВДП при платино-резистентном РЯ составила 6,85 мес., при платино-рефрактерном РЯ – 6,34 мес. ($p=0,176$) [1–А, 5–А, 7–А, 10–А].

4. По результатам проведенного сравнительного анализа с группами пациенток исторического контроля установлено, что из трех режимов двухкомпонентной ХТ, применяемых в качестве II линии терапии платино-резистентного/рефрактерного РЯ (треосульфана + иринотекана, АС, GEMOX) наибольший противоопухолевый эффект (медиана ВДП) наблюдался при использовании комбинации треосульфан + иринотекан ($p \leq 0,05$) [4–А, 9–А, 11–А].

5. Гематологическая токсичность при применении разработанного режима ХТ зарегистрирована у 72 (47,3%) из 152 включенных в исследование пациенток. В большинстве случаев нежелательные эффекты со стороны системы кроветворения соответствовали I–II степени выраженности. Нейтропения III–IV степени имела место у 5,1% пациенток, анемия

III–IV степени – у 4,5%, тромбоцитопения III–IV степени – у 1,9%. Наиболее частым негематологическим осложнением являлась диарея, развившаяся в 7,8% случаев, и в 88,2% соответствовала I–II степени выраженности [2–А, 3–А, 5–А, 8–А].

Рекомендации по практическому использованию результатов

Пациенткам, у которых диагностирован платино-резистентный или платино-рефрактерный РЯ, в компенсированном функциональном статусе (ECOG ≤ 2 , адекватная функция костного мозга, печени, выделительной системы) и отсутствии противопоказаний в качестве второй линии лечения может быть рекомендовано назначение треосульфана в дозе 6 г/м² в сочетании с иринотеканом в дозе 180 мг/м² с интервалом между курсами в 21 день. Количество курсов определяется в зависимости от эффекта и переносимости. Лечение должно проводиться в специализированных медицинских учреждениях онкологического профиля, в условиях химиотерапевтического отделения или дневного стационара.

Метод изложен в инструкции по применению «Метод лечения платино- и паклитаксел-резистентного рака яичников» [12–А] и внедрен в практическую деятельность в ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», УЗ «Минский городской клинический онкологический центр», УЗ «Витебский областной клинический онкологический диспансер» и в У «Гомельский областной клинический онкологический диспансер».

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ

Статьи в журналах, включенных в перечень ВАК

1–А. Жаркова, Е. Ю. Эффективность применения треосульфана в сочетании с иринотеканом при лечении пациенток с платино-резистентным и платино-рефрактерным раком яичников / Е. Ю. Жаркова, С. А. Мавричев // Онкогинекология. – 2022. – № 4. – С. 45–52.

2–А. Жаркова, Е. Ю. Безопасность применения треосульфана в сочетании с иринотеканом в лечении платино-резистентного рака яичников / Е. Ю. Жаркова, Е. И. Гайдашева, С. А. Мавричев // Онкологический журнал. – 2022. – Т. 16, № 3–4. – С. 60–64.

3–А. Гематологическая и негематологическая токсичность применения треосульфана в сочетании иринотеканом при лечении платино-резистентного рака яичников / Е. Ю. Жаркова, Е. В. Суколинская, О. П. Сергеева, С. А. Мавричев // Онкологический журнал. – 2024. – Т. 18, № 1–2. – С. 51–57.

4–А. Комбинированные режимы неплатиновой химиотерапии, используемые при платинорезистентном раке яичников / Е. Ю. Жаркова, О. П. Сергеева, А. А. Романовская, С. А. Мавричев // Евразийский онкологический журнал. – 2024. – Т. 12, № 4. – С. 362–372.

Тезисы докладов и материалы конференций

5–А. Применение комбинации треосульфан + иринотекан в лечении платино-резистентного рака яичников / Е. Ю. Жаркова, Э. А. Жаврид, М. А. Бармотько, О. А. Каленик, Е. В. Суколинская, Н. Б. Ермаков, И. Н. Журавкин // Тез. XXII рос. онколог. конгресса, г. Москва, 13–15 нояб. 2018 г. – [Опубл. в журн.] Злокачественные опухоли. – 2018. – Т. 8, № 3. – С. 186–187.

6–А. Химиотерапия платинорезистентного рака яичников (РЯ) дуплетом треосульфан + иринотекан / Е. Ю. Жаркова, Э. А. Жаврид, О. А. Каленик, Е. В. Суколинская, М. А. Бармотько // Тез. XI съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии, г. Казань, 23–25 апр. 2020 г. – [Опубл. в журн.] Евразийский онкологический журнал. – 2020. – Т. 8, № 2, прил. – С. 287–288.

7–А. Жаркова, Е. Ю. Синергический эффект треосульфана и иринотекана в лечении платино-рефрактерного рака яичников (РЯ) / Е. Ю. Жаркова, Э. А. Жаврид // Тез. XIII съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии, Казахстан, 27–29 апр. 2022 г. – [Опубл. в журн.] Евразийский онкологический журнал. – 2022. – Т. 10, № 2, прил. – С. 258.

8–А. The synergistic effect of treosulfan and irinotecan in the treatment of platinum-resistant ovarian cancer / N. Konoplya, K. Zharkova, U. Korsik, V. Kalenik // ESMO congress 2022 : abstr. book of the ESMO Congr., Paris, 9–13 sept. 2022. – [Publ.] Annals of Oncology. – 2022. – Vol 33, Suppl. 7. – P. S796.

9–А. Результаты применения 4 различных режимов двухкомпонентной химиотерапии у пациентов с платино-резистентным раком яичников / Е. Ю. Жаркова, Е. В. Суколинская, О. П. Сергеева, С. А. Мавричев // Тез. докл. XIV съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии, посвящ. 30-летию АДИОР СНГ и Евразии, Таджикистан, 25–27 апр. 2024 г. – [Опубл. в журн.] Евразийский онкологический журнал. – 2024. – Т. 12, № 2, прил. – С. 206.

Прочие публикации

10–А. Лекарственное лечение рецидивов эпителиального рака яичников / Е. Ю. Жаркова, Е. В. Суколинская, О. П. Сергеева, С. А. Мавричев // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2023. – Т. 13, № 4. – С. 392–401.

11–А. Жаркова, Е. Ю. Применение комбинированных режимов химиотерапии (GEMOX, AC, тресульфан + иринотекан) в качестве II линии химиотерапии при лечении платино-резистентного рака яичников в Республике Беларусь / Е. Ю. Жаркова // Онкологический журнал. – 2023. – Т. 17, № 2. – С. 53–56.

Инструкция по применению

12–А. Метод лечения платино- и паклитаксел-резистентного рака яичников : инструкция по применению № 114–1120: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь от 07 декабря 2020 / Респ. науч.-практ. центр онкологии и мед. радиологии им. Н. Н. Александрова ; сост.: Е. Ю. Жаркова, Э. А. Жаврид, Е. В. Суколинская, О. А. Каленик, М. А. Бармотько, И. Н. Журавкин. – Минский р-н, 2020. – 5 с.



РЭЗІЮМЭ

Жаркова Кацярына Юр'еўна

Хіміятэрапія другой лініі пры платына-рэзістэнтным раку яечнікаў

Ключавыя словы: рак яечнікаў (РЯ), платынарэзістэнтнасць, хіміятэрапія (ХТ), трэасульфам, ірынотэкан.

Мэта даследавання: павышэнне эфектыўнасці лячэння платынарэзістэнтнага раку яечнікаў шляхам прымянення камбінаванага рэжыму хіміятэрапіі з выкарыстаннем трэасульфаму ў спалучэнні з ірынотэканам.

Матэрыял і метады даследавання: у перспектыўную групу ўключаны 166 пацыентак з платынарэзістэнтным РЯ. У групу гістарычнага кантролю ўключаны 80 пацыентак, якія ў другой лініі ХТ атрымлівалі камбінаваную ХТ: даксараўбіцын у спалучэнні з цыклафасфамідам (АС) і гемцытабін у спалучэнні з аксалиплатынам (GEMOX). У даследаванні ацэньваліся выжывальнасць без прагрэсавання (ВБП), агульная выжывальнасць (АВ), ступень цяжару і частата ўзнікнення пабочных эфектаў.

Атрыманыя вынікі і навізна: распрацаваны арыгінальны рэжым камбінаванай ХТ: трэасульфам у дозе 6 г/м² у выглядзе 30-хвіліннай інфузіі з наступным двухгадзінным увядзеннем ірынотэкана ў дозе 180 мг/м². Інтэрвал паміж курсамі складаў 21 дзень. Частата аб'ектыўнага адказу пухліны на лячэнне пры выкарыстанні камбінаванага рэжыму трэасульфам + ірынотэкан склала 44,1%, Медыяна ВБП – 6,6 мес., медыяна АВ – 16,8 мес.. Атрыманыя вынікі паказалі, што медыянная ВБП па распрацаванай схеме ў 2,5 разы вышэйшая, чым пры выкарыстанні трэасульфаму ў манарэжыме. Устаноўлена, што з трох рэжымаў двухкампанентнай хіміятэрапіі, якія прымяняюцца ў другой лініі тэрапіі платынарэзістэнтнага РЯ (трэасульфам + ірынотэкан, даксараўбіцын + цыклафасфамід, гемцытабін + аксалиплатын), найвышэйшы супрацьпухлінны эфект (медыяна ВБП) назіраўся пры выкарыстанні камбінацыі трэасульфам + ірынотэкан ($p \leq 0,05$). Рэжым трэасульфам + ірынотэкан характарызуецца здавальняючай пераноснасцю.

Ступень выкарыстання: пацыенткам, у якіх дыягнаставаны платынарэзістэнтны РЯ, пры кампенсаваным стане і адсутнасці супрацьпаказанняў можа быць рэкамендавана прызначэнне трэасульфаму з ірынотэканам у якасці другой лініі лячэння. Лячэнне можа праводзіцца ў спецыялізаваных медыцынскіх установах у ўмовах дзённага стацыянара.

Сфера прымянення: ангалогія.

РЕЗЮМЕ

Жаркова Екатерина Юрьевна

Химиотерапия второй линии при платино-резистентном раке яичников

Ключевые слова: рак яичников (РЯ), платинорезистентность, химиотерапия (ХТ), треосульфат, иринотекан.

Цель исследования: повысить эффективность лечения платино-резистентного рака яичников путем применения комбинированного режима химиотерапии с использованием треосульфата в сочетании с иринотеканом.

Материал и методы исследования: в проспективную группу включено 166 пациенток с платино-резистентным РЯ. В группу исторического контроля включено 80 пациенток, которые во второй линии ХТ получали комбинированную ХТ: доксорубицин в сочетании с циклофосфамидом (АС), гемцитабин в сочетании с оксалиплатином (GEMOX). В исследовании оценивались время до прогрессирования (ВДП), общая выживаемость (ОВ), степень тяжести и частота возникновения побочных эффектов.

Полученные результаты и их новизна: разработан оригинальный режим комбинированной ХТ: треосульфат в дозе 6 г/м² в виде 30-минутной инфузии с последующим двухчасовым введением иринотекана в дозе 180 мг/м². Интервал между курсами – 21 день. Частота объективного ответа опухоли на лечение при применении комбинированного режима треосульфат в сочетании с иринотеканом составила 44,1%, медиана ВДП – 6,6 мес., медиана ОВ – 16,8 мес. Полученные результаты по основному критерию эффективности лечения (медиана ВДП) по разработанной схеме в 2,5 раза больше, чем при применении треосульфата в монорежиме. Установлено, что из трех режимов двухкомпонентной ХТ, применяемых в качестве II линии терапии платино-резистентного РЯ (треосульфат+ иринотекан, доксорубицин + циклофосфамид, гемцитабин + оксалиплатин) наибольший противоопухолевый эффект (медиана ВДП) наблюдался при использовании комбинации треосульфат + иринотекан ($p \leq 0,05$). Режим треосульфат в сочетании с иринотеканом характеризуется удовлетворительной переносимостью.

Степень использования: Пациенткам, у которых диагностирован платино-резистентный РЯ, при компенсированном состоянии и отсутствии противопоказаний в качестве второй линии лечения может быть рекомендовано назначение треосульфата в сочетании с иринотеканом. Лечение может проводиться в специализированных медицинских учреждениях в условиях дневного стационара.

Область применения: онкология.

SUMMARY

Zharkova Katsiaryna Yur'evna

Second-line chemotherapy for platinum-resistant ovarian cancer

Keywords: ovarian cancer (OC), platinum resistance, chemotherapy (CT), treosulfan, irinotecan.

Objective of the study: to improve the effectiveness of treatment for platinum-resistant ovarian cancer through a combined chemotherapy regimen using treosulfan in combination with irinotecan.

Material and methods of research: the prospective group included 166 patients with platinum-resistant ovarian cancer. The historical control group consisted of 80 patients who received combination chemotherapy in the second line: doxorubicin with cyclophosphamide (AC) and gemcitabine with oxaliplatin (GEMOX). Progression-free survival (PFS), overall survival (OS) and the severity and frequency of adverse effects were evaluated.

The results obtained and their novelty: an original combined chemotherapy regimen was developed: treosulfan at a dose of 6 g/m² via a 30-minute infusion, followed by a two-hour administration of irinotecan at a dose of 180 mg/m². The interval between courses was 21 days. The objective tumor response rate using the treosulfan and irinotecan combination was 44.1%. The median PFS was 6.6 months, and the median OS was 16.8 months. These results demonstrated that the median PFS with the developed regimen is 2.5 times higher than with treosulfan monotherapy. Among three two-component chemotherapy regimens used in the second-line treatment of platinum-resistant ovarian cancer (treosulfan + irinotecan, doxorubicin + cyclophosphamide, and gemcitabine + oxaliplatin), the highest antitumor effect (median PFS) was observed with the treosulfan + irinotecan combination ($p \leq 0.05$). This regimen was characterized by satisfactory tolerability.

Degree of use: patients diagnosed with platinum-resistant ovarian cancer, in a compensated state and without contraindications, may be recommended a second-line treatment with treosulfan in combination with irinotecan. This treatment can be administered in specialized medical institutions on an outpatient basis.

Scope: oncology.