

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ В ПАЛЛИАТИВНОМ ЛЕЧЕНИИ ПЛАТИНОРЕЗИСТЕНТНОГО РЕЦИДИВНОГО РАКА ЯИЧНИКА ОСЛОЖНЕННЫМ АСЦИТОМ

Ш. Ш. Шаханова¹, Ж. А. Абдурахмонов¹, Н. М. Рахимов², А. А. Хахимов²

¹Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд, Узбекистан

²Самаркандский областной межрегиональный хоспис, Самарканд, Узбекистан

Ключевые слова: платинорезистентность, таргетная терапия, рак яичников, асцит, рецидив.

Таянч сўзлар: платина қаршилиги, мақсадли терапия, тухумдон саратони, асцит, рецидив.

Key words: platinum resistance, targeted therapy, ovarian cancer, ascites, relapse.

Цель Изучить отдаленные результаты метрономной химиотерапии и таргетной терапии в паллиативном лечении платинорезистентного рака яичника. Материалы и методы: Платинорезистентность определяли как прогрессирование заболевания (метастаз и/или рецидив) в течение 6 месяцев после завершения последней терапии на базе цисплатины или карбоплатины с бевизумабом или без него. Злокачественный асцит диагностирован методом лапароцентеза с последующим эксфолиантным цитологическим исследованием жидкости. Больным назначали следующим образом: таблетками пазопаниба (600 мг/сут перорально в 2 приема, 400 и 200 мг) и циклофосфамида (50 мг/сут перорально в течение 21 дня каждые 28 дней) до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. Мы использовали циклофосфамид таким образом, чтобы уменьшить частоту миелосупрессии и уменьшить кумулятивную дозу, которую пациенты получают в долгосрочной перспективе. Общее количество больных было 30, средний возраст 54 года. Среднее количество введенных циклов составило 6 (диапазон от 2 до 48 циклов), при этом 6 пациентов лечились более 12 месяцев. Результаты. Снижение дозы в связи с токсичностью потребовалось у 14 пациентов (46,6%). Из побочных действий были утомляемость — у 16 (55%), диарея — у 13 (43,3%), повышение активности печеночных ферментов — у 15 (50%), мукозит — у 15 (50%), миелосупрессия — у 10 (33,3%), ладонно-подошвенный синдром — у 9 (30%), депигментация волос — у 5 (16,6%) и артериальная гипертензия — у 4 (13,3%). У 12 заболевание прогрессировало, а 3 выбыли из-под наблюдения. Из пролеченных пациентов у 9 (45%) наблюдался частичный ответ (в том числе у 1 из 3 пациентов, ранее получавших бевацизумаб), у 6 (30%) заболевание стабилизировалось, а у 5 (25%) лучшим ответом было прогрессирование заболевания. Медиана времени ВБП составила 5,5 мес., а медиана времени ОС составила 9,5 месяцев. Вывод: Комбинация пазопаниба и перорального циклофосфамида является хорошо переносимой схемой с клинически значимой пользой у пациентов с платинорезистентным или платинорезистентным РЯ. Его можно рассматривать как один из вариантов лечения пациентов, прошедших интенсивное лечение.

АСОРЛАНГАН АСЦИТ БИЛАН КЕЧАЎТГАН ПЛАТИН РЕЗИСТЕНТЛИ ҚАЙТАЛАНГАН ТУХУМДОН САРАТОНИНИ ПАЛЛИАТИВ ДАВОЛАШДА ТАРГЕТ ТЕРАПИЯ

Ш. Ш. Шаханова¹, Ж. А. Абдурахмонов¹, Н. М. Рахимов², А. А. Хахимов²

¹Самарканд давлат тиббиёт университети, Самарканд, Ўзбекистон

²Самарканд вилоят худудлар аро хоспис, Самарканд, Ўзбекистон

Мақсад: Платинага чидамли қайталанган тухумдон саратонини паллиатив даволашда метрономик кимётерапия ва таргей терапиянинг узок муддатли натижаларини ўрганиш. Материаллар ва усуллар: Платинага резистентликни биз охирги цисплатин ёки карбоплатин, бевизумаб билан ёки бевизумабсиз терапияси тугаганидан кейин 6 ой ичида касалликнинг қайта ривожланиши (метастаз ва/ёки такрорланиш) сифатида аниқланди. Хавфли асцит лапаросентез орқали олинган эксфолиант суюқлик цитологияси билан ташхис қўйилган. Беморларга даво қуйдагича буюрилди: пазопаниб таблеткалари (600 мг / кун оғиз орқали 2 дозада) ва циклофосфамид (50 мг / кун давомида 21 кун давомида ҳар 28 кунда) касалликнинг кучайиши ёки қабул қилиниши мумкин бўлмаган токсиклик кузатилганда даво тўхтатилди. Биз циклофосфамиддан миелосупрессия ҳолатларини камайтириш ва беморларнинг узок муддатда қабул қиладиган кумулятив дозасини камайтириш учун фойдаландик. Беморларнинг умумий сони 30 киши, ўртача ёши 54 ёш. Қўлланиладиган циклларнинг ўртача сони 6 та (диапазон 2 дан 48 га), 6 бемор 12 ойдан ортик даволанган. Натижалар. 14 беморда (46,6%) токсиклик туфайли дозани камайтириш талаб қилинган. Ножўя таъсирлар чарчоқ 16 (55%), диарея 13 (43,3%), жигар ферментларининг кўтарилиши 15 (50%), шиллик қават 15 (50%), миелосупрессия 10 (33,3%), қафт синдроми 9 (30%), сочларнинг депигментацияси 5 (16,6%) ва артериал гипертензия 4 (13,3%). 12 нафарида касаллик ривожланиб, 3 нафари кузатувдан чиқиб кетган. Даволанган беморларнинг 9 нафарида (30%) қисман жавоб (шу жумладан, илгари бевацизумаб билан даволанган 3 нафар бемордан 1 нафарида), 6 нафарида (23%) касаллик барқарорлашган, 5 нафарида (18%) касалликнинг ривожланиши энг яхши жавоб сифатида қайд этилган. Ўртача ПФС вақти 5,5 ой ва ўртача ОС вақти 9,5 ой эди. Хулоса: Пазопаниб ва циклофосфамиднинг оғиз орқали қабул қилинган комбинацияси платинага чидамли ёки платинага чидамли ОК бўлган беморларда клиник жиҳатдан сезиларли фойда келтирадиган яхши муҳосаба қилинган режимдир. Бу интенсив даволанаётган беморларни даволаш усулларида бири сифатида қаралиши мумкин.

TARGETED THERAPY IN PALLIATIVE TREATMENT OF PLATIN-RESISTANT RECURRENT OVARIAN CANCER WITH COMPLICATED ASCITIS

Sh. Sh. Shakhanova¹, Zh. A. Abdurakhmonov¹, N. M. Rakhimov², A. A. Khakimov²

¹Samarkand state medical university, Samarkand, Uzbekistan

²Samarkand cross-regional hospice, Samarkand, Uzbekistan

Objective: To study the long-term results of metronomic chemotherapy and targeted therapy in the palliative treatment of platinum-resistant ovarian cancer. **Materials and methods:** Platinum resistance was defined as disease progression (metastasis and/or recurrence) within 6 months after completion of the last cisplatin or carboplatin therapy with or without bevacizumab. Malignant ascites was diagnosed by laparocentesis, followed by exfoliant fluid cytology. Patients were prescribed the follows: pazopanib tablets (600 mg/day orally in 2 doses, 400 and 200 mg) and cyclophosphamide (50 mg/day orally for 21 days every 28 days) until progression of disease or unacceptable toxicity. We have used cyclophosphamide to reduce the incidence of myelosuppression and the cumulative dose that patients received in the long term. The total number of patients was 30, with average age of 54 years. The middle quantity of cycles administered was 6 (range: 2 to 48 cycles), with 6 patients treated for more than 12 months. **Results:** Dose reduction due to toxicity was required in 14 patients (46.6%). Side effects were fatigue (16 (55%), diarrhea 13 (43.3%), elevated liver enzymes (15 (50%), mucositis (15 (50%), myelosuppression (10 (33.3%)), hand and foot syndrome (9 (30%), hair depigmentation (5 (16.6%)), and arterial hypertension (4 (13.3%)). In 12 the disease progressed, and three dropped out of observation. Of the treated patients, 9 (45%) had a partial response (including 1 of 3 patients previously treated with bevacizumab), 6 (30%) had disease stabilization, and 5 (25%) had disease progression as the best response. The median PFS time was 5.5 months, and the median OS time was 9.5 months. **Conclusion:** The combination of pazopanib and oral cyclophosphamide is a well-tolerated regimen with clinically significant benefit in patients with platinum-resistant or platinum-resistant OC. It can be considered one of the treatment options for intensively treated patients.

Введение. При рецидиве платинорезистентного рака яичника исход течения процесса считается неблагоприятным, и выбор терапии имеет существенные ограничения при выборе дальнейшей терапии. У 15-18% больных платинорезистентным раке яичника возможен ответ на другие схемы химиотерапии [4,10].

Последние десятилетия привели к революционным открытиям в области изучения канцерогенеза. Одним из этих открытий и является ангиогенез в развитии рака. Добавление антиангиогенной терапии (бевацизумаба) при раке яичника резистентные к препаратам платины, повысили частоту ответа на 27-32% и выживаемость без прогрессирования заболевания (ВБП) до 6 месяцев (по сравнению с 4 месяцами при лечении только химиотерапией), но общая выживаемость при этом остался без изменения [6].

Бевацизумаб является препаратом, который часто изучается как антиангиогенное средство при раке яичников. Сегодняшние реалии диктуют условия, при которых было бы экономически эффективным и простым в применении имея схожий механизм действия. Пазопаниб представляет собой пероральный ингибитор ангиогенеза, воздействующий на несколько белковых рецепторов киназы - VEGFR, PDGFR, FGFR и c-Kit [1, 11,18]. Проведенные доклинические и клинические данные свидетельствуют о многообещающей эффективности пазопаниба при раке яичников. В исследовании Oaknin A. et al. (2012) II фазы оценивали монотерапию пазопанибом у пациентов с рецидивирующим РЯ. Больные получали пазопаниб в дозе 800 мг per os ежедневно до прогрессирования заболевания. У 11 больных из 36 (31%; 95% ДИ, от 16-48) имели ответ в виде понижения СА-125. У 20 пациентов (56%) отмечалась стабилизация [12, 13].

В исследовании AGO-OVAR-16 поддерживающая терапия пазопанибом в течение 24 месяцев после завершения первой линии терапии препаратами платины улучшала ВБП на 5,6 месяца по сравнению с плацебо. [8,15]

Однако, как показано в обновленном анализе этого исследования, улучшения ОВ не произошло.

Цель. Изучить отдаленные результаты метрономной химиотерапии и таргетной терапии в паллиативном лечении платинорезистентного рака яичника.

Материалы и методы: Платинорезистентность определяли как прогрессирование заболевания (метастаз и/или рецидив) в течение 6 месяцев после завершения последней терапии на базе цисплатина или карбоплатины с бевизумабом или без него. Злокачественный асцит диагностирован методом лапароцентеза с последующей эксфолиантной цитологическим исследованием жидкости. При неэффективности лечения платиносодержащей схемы мы в пероральном режиме назначали циклофосфамид (эндоксан) и пазопаниб, у которых статус работоспособности ECOG составлял 1-2 балла. Больным назначали следующим образом: таблетками пазопаниба (600 мг/сут перорально в 2 приема, 400 и 200 мг) и циклофосфамидом (50 мг/сут перорально в течение 21 дня каждые 28 дней) до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. Мы использовали циклофосфамид таким образом, чтобы уменьшить частоту миелосупрессии и уменьшить кумулятивную дозу, которую пациенты получают в долгосрочной перспективе [14, 15]. Клинические, рентгенологи-

ческие и серологические ответы оценивали каждые 12 недель. Снижение дозы проводилось при токсичности 3 или 4 степени. Первое снижение включало уменьшение дозы пазопаниба до 200 мг два раза в день, а второе снижение включало снижение дозы пазопаниба до 200 мг один раз в день. Побочными эффектами, которые обычно требовали снижения дозы, были диарея, ладонно-подошвенный синдром, утомляемость, мукозит и трансаминаит. Выбор этой схемы была обусловлено тем, что метрономная терапия циклофосфамидом и анти-VEGF могут быть результатом синергизма их антиангиогенного действия; метрономный циклофосфамид снижает количество CD133+/CD44+/CD24+ раковых стволовых клеток и T-регуляторных клеток. Нормализация сосудов, вызванная анти-VEGF терапией, также может способствовать хоумингу эффекторных T-клеток, что приводит к активации противоопухолевого иммунитета [2,5].

Эта схема лечения использовалась нами, когда у пациентов наблюдалась неэффективность лечения стандартной терапией. Насколько нам известно, этот режим не одобрен для лечения рака яичников, и его использование у наших пациентов было не по назначению.

Подробные исходные характеристики пациентов перечислены в Таблице 1.

Таблица 1.

Базовые характеристики.

Возраст	
Средне	54
Диапазон	40-60
Статус ECOG	
1	7(23,3%)
2	23(76,7%)
Гистологический вид	
Серозная аденокарцинома	4 (13,3%)
Светлоклеточная аденокарцинома	26(86,7%)
Количество химиотерапии	
До 4	7(23,3%)
До 8	9 (30%)
Более 8	14(46,7%)
Бевизумаб	8(26,7%)
Платинум статус	
Резистентный	21(70%)
Рефрактерный	9(30%)

Среднее количество введенных циклов составило 6 (диапазон от 2 до 48 циклов), при этом 6 пациентов лечились более 12 месяцев. Один пациент с резистентным к препаратам платины заболеванием продолжал лечение в течение 48 месяцев на момент проведения анализа.

Результаты. Снижение дозы в связи с токсичностью потребовалось у 14 пациентов (46,6%). Из побочных действий были утомляемость 16 (55%), диарея 13 (43,3%), повышение активности печеночных ферментов 15 (50%), мукозит 15 (50%), миелосупрессия 10 (33,3%), ладонно-подошвенный синдром 9 (30%), депигментация волос 5 (16,6%) и артериальная гипертензия 4 (13,3%). Токсичность в зависимости от степени тяжести перечислены в диаграмме 1.

На момент анализа 5 пациентов находились на терапии, у 12 заболевание прогрессировало, а 3 выбыли из-под наблюдения. Из пролеченных пациентов у 9 (45%) наблюдался частичный ответ (в том числе у 1 из 3 пациентов, ранее получавших бевацизумаб), у 6 (30%) заболевание стабилизировалось, а у 5 (25%) лучшим ответом было прогрессирование заболевания. Медиана времени ВВП составила 5,5 мес., а медиана времени ОС составила 9,5 месяцев.

Несмотря на малый размер выборки, обнадеживающие ответы наблюдались у трудно поддающихся лечению пациентов (ответ наблюдался у 1 пациента со светлоклеточной карциномой, у 1 пациента с резистентным к препаратам платины заболеванием, получавшим

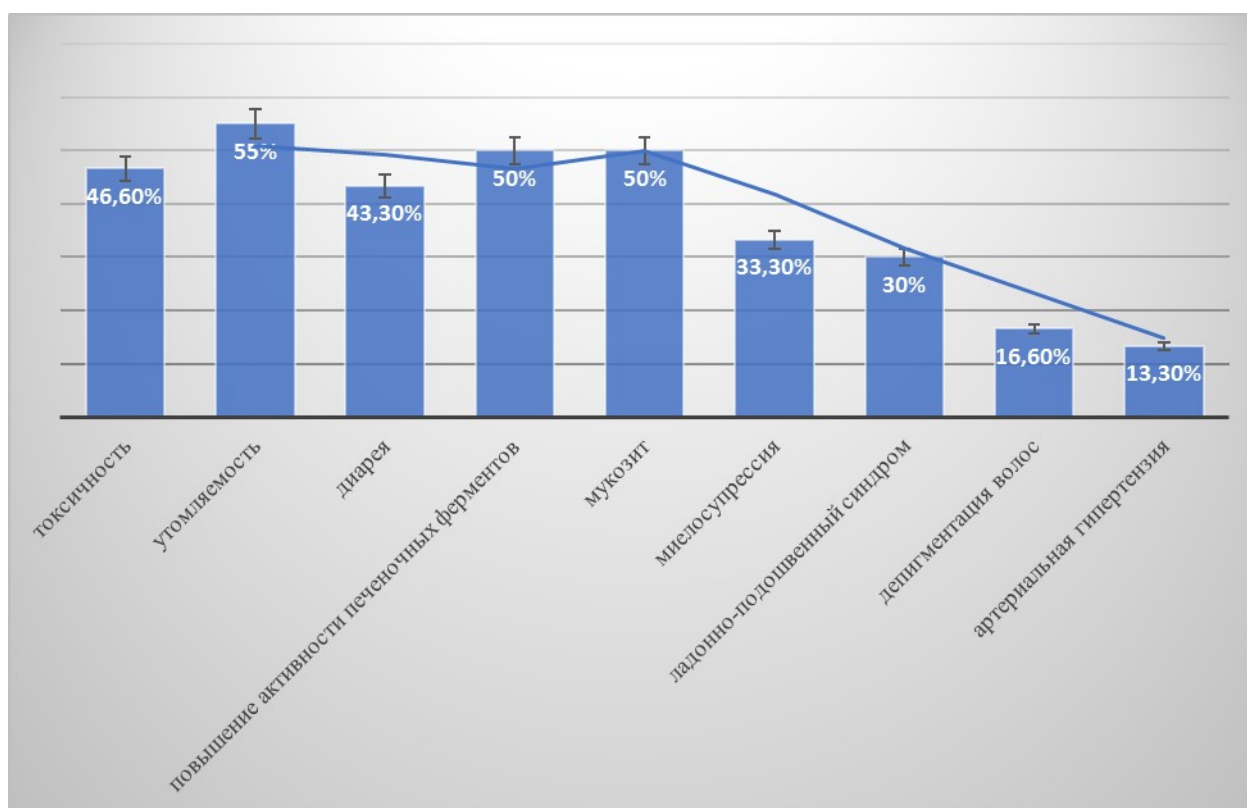


Рис. 1. Нежелательные явления, связанные со схемой лечения.

терапию в течение 48 месяцев, и у 5 пациентов, получавших лечение не менее 12 месяцев).

Пациентам, включенным в этот ретроспективный анализ, было предложено использовать пазопаниб не по прямому назначению (вместе с циклофосфамидом) как часть рутинной клинической практики, и их данные были позже проанализированы. Использование не по назначению включает использование лекарственного препарата в дозах, популяциях пациентов, показаниях или способах введения, которые не отражены в маркировке продуктов, утвержденной фирмой производителем [3].

Использование наркотиков не по прямому назначению распространено во многих клинических сценариях, таких как онкология, педиатрия, психиатрия и отделения интенсивной терапии [9, 16].

В Индии является приемлемой практикой, особенно при рецидивах рака, использовать лекарство не по назначению, при условии, что есть некоторые данные по его применению, и пациент адекватно информирован о том, что это не является показанием к назначению наряду с возможные побочные эффекты и преимущества [16].

Кроме того, некоторые пациенты предпочитают пероральный режим лечения при резистентности к платине или рефрактерности к платине. По этим причинам мы лечили эту когорту пациентов пазопанибом не по прямому назначению до бевацизумаба.

Схема достаточно хорошо переносится. Хотя снижение дозы из-за токсичности потребовалось у 70% пациентов. При этом большинству пациентов (55%) потребовалось снижение дозы на 33% от начальной дозы.

Вывод: Комбинация пазопаниба и перорального циклофосфамида является хорошо переносимой схемой с клинически значимой пользой у пациентов с платинорезистентным или платинорезистентным РЯ. Его можно рассматривать как один из вариантов лечения пациентов, прошедших интенсивное лечение.

Использованная литература:

1. Абдурахмонов Ж. А., Рахимов Н. М., Шаханова Ш. Ш. Современный взгляд на асцит при раке яичников // журнал биомедицины и практики. – 2022. – Т. 7. – №. 4.
2. Рахимов Н. М. и др. Механизм развития перитонеального злокачественного асцита при рецидиве рака яичника // Клиническая и экспериментальная онкология. – 2020. – №. 4. – С. 45-49.
3. Anderson R. D. American Society of Hospital Pharmacists. ASHP statement on the use of medications for unlabeled uses // Am J Hosp Pharm. – 1992. – Т. 49. – №. 8. – С. 2-006
4. Bertozzi S. et al. Nanotechnologies in obstetrics and cancer during pregnancy: a narrative review // Journal of Personalized Medicine. – 2022. – Т. 12. – №. 8. – С. 1324
5. Cazzaniga M. E. et al. Metronomic chemotherapy // Cancers. – 2021. – Т. 13. – №. 9. – С. 2236.
6. Colombo N. et al. ESMO–ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease // Annals of Oncology. – 2019. – Т. 30. – №. 5. – С. 672-705.
7. Dzhurayev M. D. et al. Key Priorities For Immunohistochemical Testing In Predicting Cervical Cancer Recurrence // The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research. – 2021. – Т. 3. – №. 06. – С. 87-93.
8. duBois A. et al. A Phase III // Randomized, Double-Blind Trial of Pazopanib Versus Placebo in Women Who Have Not Progressed After First-Line Chemotherapy for Advanced Epithelial Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer (AEOC): Results of an International Intergroup Trial (AGO-OVAR 16) American Society of Clinical Oncology. – 2013. – Т. 31.
9. Fountzilias E., Said R., Tsimberidou A. M. Expanded access to investigational drugs: balancing patient safety with potential therapeutic benefits // Expert opinion on investigational drugs. – 2018. – Т. 27. – №. 2. – С. 155-162.
10. Green A. E., Rose P. G. Pegylated liposomal doxorubicin in ovarian cancer // International journal of nanomedicine. – 2006. – Т. 1. – №. 3. – С. 229.
11. Lee A. T. J., Jones R. L., Huang P. H. Pazopanib in advanced soft tissue sarcomas // Signal transduction and targeted therapy. – 2019. – Т. 4. – №. 1. – С. 16.
12. Oaknin A. et al. A phase II study of pazopanib in recurrent or persistent ovarian (EOC), peritoneal (PPC), or Fallopian tube cancer (FTC): A Spanish Ovarian Cancer Group (GEICO) study. – 2012.
13. Gulia S. et al. Pazopanib and oral cyclophosphamide in women with platinum-resistant or-refractory epithelial ovarian cancer // JCO Global Oncology. – 2020. – Т. 6. – С. 542-547
14. Gupta S. et al. A phase II study of oral metronomic combination therapy in relapsed epithelial ovarian cancer. – 2013. Pandey A. et al. Outcomes of advanced epithelial ovarian cancer with integration of metronomic chemotherapy: An Indian rural cancer centre experience // South Asian Journal of Cancer. – 2016. – Т. 5. – №. 02. – С. 059-062.
15. Perrone M. G. et al. Translational Theragnosis of Ovarian Cancer: where do we stand? // Current Medicinal Chemistry. – 2020. – Т. 27. – №. 34. – С. 5675-5715
16. Saiyed M. M., Ong P. S., Chew L. Off-label drug use in oncology: a systematic review of literature // Journal of clinical pharmacy and therapeutics. – 2017. – Т. 42. – №. 3. – С. 251-258
17. Saidkulov B. et al. Recurrent ovarian cancer: mechanisms of development of peritoneal malignant ascites // European Journal of Molecular and Clinical Medicine. – 2020. – Т. 7. – №. 2. – С. 2423-2428.
18. Zhang Y. et al. The Efficacy and Safety of Pazopanib Plus Chemotherapy in Treating Recurrent or Persistent Ovarian Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis // American Journal of Clinical Oncology. – 2023. – Т. 46. – №. 6. – С. 25