

Лучевая диагностика и таргетная терапия диссеминированного рака шейки матки

В.А. Горбунова, А.С. Одинцова, Г.Г. Матякин

ФГУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ, РОНЦ РАМН

В статье представлены материалы по современным методам лучевой диагностики распространенного рака шейки матки. Представлены данные о эффективности токсичности таргетной терапии диссеминированного рака шейки матки.

Ключевые слова: лучевая диагностика рака шейки матки, таргетная терапия, эффективность, токсичность лекарственной терапии.

The article presents materials on modern techniques in radial diagnostics of extended cancer in the uterine cervix. The data obtained have shown that the investigated target therapy provides an effective toxicity for dissiminated cancer lesions in the uterine cervix.

Key words: radial diagnostics of cancer in the uterine cervix, target therapy, efficiency and toxicity of medicamentous therapy

Рак шейки матки (РШМ) остается одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей половых органов у женщин и занимает 7-е место среди всех злокачественных новообразований и 3-е место среди опухолей у женщин.

В Российской Федерации в 2003 г. диагностировано 12 229 новых случаев заболевания РШМ и более 6 тыс. случаев смертельного исхода [1]. Показатели 5-летней выживаемости по данным Американского общества онкологов колеблются от 70% (1975–1986 гг.) до 73% (1996–2002 гг.). На момент первичной диагностики у 40–46% заболевших обнаруживается III–IV стадии заболевания [2].

Диагностика диссеминированного рака шейки матки представляла определенные трудности. Это было связано, прежде всего, с тем, что поиск регионарных и отдаленных метастазов обычными методами визуализации не всегда оказывался эффективным. Поэтому в данном исследовании использовали дополнительные методы лучевой диагностики: мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ), радиоизотопную диагностику (РИД), а также позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ). МСКТ в нашем исследовании мы использовали у 15 больных, магнитно-резонансную томографию – у 6 пациенток. Позитронно-эмиссионная томография, проведенная 4 больным, позволила выявить у них мелкие метастазы (до 0,7 см в диаметре), которые при обычных методах исследования не определялись.

Особую проблему представляют больные с первично-распространенной формой заболевания, а также пациенты с рецидивом и/или отдаленными метастазами после проведенного ранее радикального лечения. В настоящее время при лечении РШМ цисплатин является наиболее активным цитотоксическим агентом, с общей эффективностью 20–30% и медианой выживаемости при химиотерапии диссеминированного процесса до 7 мес. Монохимиотерапию при метастатическом РШМ и при рецидивах опухоли практически не применяют. В таблице 1 представлены данные об эффективности основных цитостатиков, применяемых для терапии РШМ.

Представленные данные показали относительно низкую эффективность препаратов в монотерапии – от 11 до 24%. В связи с этим поиск новых противоопухолевых агентов, способных повысить эффективность лече-

Таблица 1
Эффективность цитостатиков при РШМ (монотерапия)

Автор, год	Цитостатик	Эффективность %
L.Baker et al.(1985,1994)	Цисплатин	23
C. Lhomme et al.(2000)	Иринотекан	24
G.Sutton et al. (1989)	Ифосфамид	22
T. Wasserman et al.(1977)	5-фторурацил	20
S.Calvin, H.Geiser et al.(1979)	Метотрексат	18
W.McGuire(1997)	Паклитаксел	17
K.Bouزيد et al.(2003)	Доксорубин	17
W.McGuire, J.Arseneau (1997)	Карбоплатин	15
M.Muscato, M.Perry et al. (1982)	Циклофосфамид	15
L.Goedhals (1999)	Гемцитабин	11

ния данного заболевания, представляет важный научный и клинический интерес.

В условиях роста заболеваемости и увеличения лиц молодого возраста с уже распространенным РШМ возникает необходимость разработки новых методов лечения. Одним из направлений современного лечения диссеминированного РШМ является использование таргетной терапии.

В последние годы в онкологии появилось новое направление – таргетная (целевая) терапия, которая прочно вошла в стандарты лечения многих злокачественных новообразований, таких как рак толстой кишки, рак яичников, рак легкого, рак молочной железы.

Целью использования таргетной терапии является блокирование ряда рецепторов, которые имеются на поверхности опухолевой клетки, и их наличие коррелирует с плохим прогнозом заболевания. Наиболее изучено семейство ингибиторов эпидермального фактора роста. Одним из свойств опухолевой ткани является патологическая кровеносная система, питающая клетку. За рост сосудов отвечает сосудистый фактор роста – VEGFR. Высокий уровень этого фактора также часто встречается в опухоли и ассоциируется с неблагоприятным прогнозом.

Уровень маркеров в сыворотке крови больных раком шейки матки

пациенты	N	VEGF уровень	VEGF соотношение	P	VEGF-с уровень	VEGF-с соотношение	P
Здоровая группа	30	256			9594		
РШМ: Плоскоклеточный РШМ Аденокарцинома	78	434	1.7	0.0002	11885	1.2	0.0007
	57	492	1.9	Менее 0.0001	12589	1.3	0.0001
	21	306	1.2	0.2982	10139	1.1	0.7766

В последнее время стали появляться работы по определению маркеров при РШМ, предсказывающих течение заболевания, ответ на лечение и чувствительность опухоли к химиотерапии и лучевой терапии. Впервые в исследовании Gaffney DK et al (2003) анализирован опухолевый материал 55 больных РШМ и было показано, что высокая экспрессия VEGFR, EGFR, COX-II, CD34 коррелирует с плохим прогнозом и снижением общей и безрецидивной выживаемости [3]. Экспрессия EGFR не коррелирует с такими признаками, как возраст больной, статус ECOG, гистологический тип и размер опухоли, стадия процесса, наличие метастазов в регионарные лимфоузлы. Вместе с тем, показано, что EGFR-позитивные опухоли статистически достоверно ассоциируются с высокой частотой рецидивов в малом тазу и обладают резистентностью к лучевой терапии, а также низкой чувствительностью к цисплатину. Из 112 исследованных биопсий больных РШМ Ib–IV стадии у 32 (28%) выявлен отрицательный EGFR, у 80 (71%) – EGFR положительный [4].

На ASCO 2007 года представлены данные исследования GOG, где были изучены образцы опухолевой ткани у 176 больных РШМ. Обнаружено, что низкая концентрация белка тромбоспондина (TSP-1) и высокая экспрессия CD105 соответствует высокому риску метастазирования в лимфатические узлы. Высокий уровень VEGFR в сочетании с неплоскоклеточным типом РШМ определял степень распространённости и глубину инвазии опухоли, а высокий уровень экспрессии CD31 – метастазирование в параметральную клетчатку [5].

По данным D.R.Crotzer и соавт., (2005) при иммуногистохимическом исследовании образцов злокачественных смешанных мезодермальных опухолей шейки матки выявлен широкий спектр экспрессии целого ряда молекулярно-биологических маркеров (табл. 2) [6].

Как видно из представленных данных, экспрессия PDGFR –b выявлена среди всех изученных образцов – 21 (100%), рецепторов эстрогена и прогестерона встречались одинаково часто – 5 (24%), Her2/neu обнаруживался в каждом 5-ом образце ткани РШМ (19%). Насколько эти данные могут быть использованы при назначении таргетных препаратов, мишенями которых являются

Таблица 2

Спектр молекулярно-биологических маркеров при раке шейки матки (n=21)

Маркеры	Позитивные опухоли
ER	5(24%)
PR	5(24%)
HER2/neu	4(19%)
C-kit	0(0%)
PDGFR -b	21(100%)

Примечание: ER-рецепторы эстрогена, PR-рецепторы прогестерона, PDGFR –b – фактор роста тромбоцитов, Her2/neu – рецептор фактора роста.

указанные биологические маркеры, будет выявлено в процессе дальнейших исследований.

В 2005 г. представлены данные по изучению ингибиторов сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFR и VEGFR-с), играющих важную роль в опухолевом росте и процессе метастазирования. Авторами изучена корреляция между уровнем маркеров в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа до начала лечения и через 2 недели после лечения. Показано влияние уровня экспрессии указанных маркеров на клинико-морфологические особенности опухоли, ответ на лечение и выживаемость больных РШМ [6].

При плоскоклеточном типе РШМ уровень VEGF, VEGF-С перед началом лечения значительно коррелирует со стадией процесса и большой массой опухоли. В то же время данная корреляция не прослеживается по отношению к метастазам в регионарные лимфатические узлы. Высокая экспрессия VEGF-С также ассоциируется с частотой рецидивирования опухоли низким ответом на химиолучевую терапию. Причем чем выше экспрессия указанных маркеров, тем ниже эффективность химиотерапии. Отмечено, что концентрация VEGF, VEGF-С существенно снижается в сыворотке крови после проведенного лечения [7].

В настоящее время изучению таргетных препаратов при РШМ посвящены немногочисленные литературные данные, которые, в основном, базируются на малом числе больных, в связи с чем их результаты являются недостоверными и делать какие-либо выводы преждевременно.

Ингибиторы эпидермального фактора роста (EGFR)

Наиболее изученным таргетным препаратом из группы ингибиторов эпидермального фактора роста для лечения РШМ является эрлотиниб (Тарцева, Ф.Хоффманн-Ля РОШ Лтд., Швейцария).

Эрлотиниб представляет собой молекулу, способную обратимо блокировать тирозинкиназный участок EGFR. В результате происходит подавление пролиферации клетки, ангиогенеза, опухолевой инвазии и метастазирования с одновременной стимуляцией апоптоза и повышением чувствительности клетки к лучевой терапии.

Ferreira CG et al. на ASCO 2006 представили результаты клинического исследования I фазы по определению максимально переносимой дозы эрлотиниба в комбинации с химиолучевой терапией при раке шейки матки. У 6 проанализированных больных с III стадией РШМ добавление эрлотиниба в дозе 50 мг или 100 мг/сут в комбинации с химиолучевой терапией (цисплатин

Таблица 4

Характеристика больных раком шейки матки (n=23)

Характеристика больных РШМ	Число больных(%)
Средний возраст	43 года
Стадия заболевания:	
ПВ	11(47,8%)
ПИА	1(4,3%)
ПВВ	11(47,8%)

40 мг/м² внутривенно еженедельно на протяжении 5 недель + дистанционная лучевая терапия СОД 50,4 Гр за 28 фракций +4 фракции по 7 Гр в виде брахитерапии) не привело к усилению токсичности. При этом выявлена высокая эффективность указанной комбинации: у 5 из 6 пациенток достигнут полный эффект, еще у одной – частичная регрессия опухоли. Максимально переносимая доза эрлотиниба в комбинации с представленной химиолучевой терапией составила 150 мг/сут. [8].

В последующем, в исследовании II фазы Ferreira et al. на ASCO 2008 представлены данные по эффективности комбинации эрлотиниба в дозе 150 мг/сут. за неделю до начала лечения и далее в сочетании с химиолучевой терапией (Цисплатин 40 мг/м² еженедельно 5 циклов + наружное облучение таза 45Гр + брахитерапия) [9]. Из 37 набранных больных РШМ ПВ–ПВВ ст. у 23 пациенток оценена эффективность лечения, у 25 – токсичность. Из общего числа пациентов 12 больных РШМ получают лечение по настоящее время, 2 – не закончили курс в связи с развитием тяжелых осложнений (тяжелая периферическая нейротоксичность 4 ст., гепатотоксичность 4 ст.). Результаты данного исследования представлены в таблице 4.

Возраст больных, включенных в исследование, варьировал от 28 до 68 лет, в среднем 43 года. Превалировала ПВ и ПВВ стадии процесса – по 47,8%, ПИА стадия была только у одной пациентки.

Эффективность лечения и токсичность эрлотиниба в комбинации с химиолучевой терапией представлена в таблице 5.

Длительность химио-лучевого лечения в комбинации с тарцевой составила 64–106 дней, в среднем 77 дня. Медиана времени до прогрессирования составила 9 месяцев и варьировала от 3-х до 5-ти месяцев. Полная регрессия опухоли была достигнута у 21 больной (91,3%), что статистически выше достоверно, чем

Таблица 5

Эффективность лечения и токсичность эрлотиниба в комбинации с химиолучевой терапией (n=23)

Средняя продолжительность хим-луч.леч+тарцева лечения	77 дней
Среднее время до прогрессирования	9мес
Полный ответ	21(91,3%)
Частичный ответ	2(8,7%)
Стабилизация	0%
Прогрессирование	0%
Диарея 3, 4 степени	3(12%)
Сыпь 3, 4 степени	5(20%)

при использовании только лучевой терапии (38–75% p<0,01). Частичная регрессия отмечалась у остальных 2-х пациенток, причем не было отмечено ни прогрессирования, ни стабилизации заболевания в указанный период времени.

На основании полученных данных можно предположить перспективность использования комбинации эрлотиниба с химиолучевым лечением при местно-распространенном плоскоклеточном РШМ ПВ–ПВВ стадии.

Не меньший интерес представляет ингибитор тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) гефитиниб (Иресса, ZD 1839 Астра Зенека, Великобритания). Механизм действия препарата основан на способности конкурентно связываться с активными точками тирозинкиназы С EGFR и, тем самым, препятствовать фосфорилированию белков-переносчиков сигналов. Таким образом, прерывается процесс транскрипции в клетке, происходит остановка клеточного деления и усиливается апоптоз. В открытом несравнительном мультицентровом исследовании 2 фазы Goncalves A et al. 2008 анализировано 30 больных с местно-распространенным/метастатическим РШМ из 6 лечебных центров Франции. Было оценено 28 пациенток с плоскоклеточным РШМ и аденокарциномой цервикального канала. Все больные получали гефитиниб 500 мг в сутки внутрь после отсутствия эффекта от предыдущих линий химиотерапии. Полной и частичной регрессии опухоли не отмечено. Лишь у 6 (21%) пациенток зарегистрирована стабилизация процесса, а медиана времени до прогрессирования составила 37 дней. Медиана общей выживаемости в этой группе составила 107 дней. Авторы делают вывод о том, что при неэффективности 3х линий химиотерапии гефитиниб может быть использован как альтернатива лечения, хотя и обладает минимальной противоопухолевой активностью [11].

Ярким представителем ингибиторов EGFR является цетуксимаб (Эрбитукс Мерк, Германия), который представляет собой рекомбинантное гуманизованное моноклональное антитело к рецептору ERB-1 эпидермального фактора роста. Препарат связывается с рецептором EGFR и, вследствие чего угнетается аутофосфорилирование и подавляются митогенные сигналы, вовлеченные в процессы роста и пролиферации клеток.

Исследовательской группой GINECO на ASCO 2007 (E.Kurtz et al. 2008) представлены данные по изучению цетуксимаба при распространенном РШМ в сочетании с топотеканом и цисплатином.

Включено 44 больных с аденокарциномой цервикального канала и плоскоклеточным РШМ. Лечение проводилось по схеме: цисплатин 50 мг/м² внутривенно капельно в 1 день + топотекан 0,75 мг/м² внутривенно капельно 1–3 дни + цетуксимаб (400 мг/м² в виде внутривенной инфузии (1 цикл) далее по 250 мг/м² 1 раз в неделю.

Возраст больных составлял 28–68 лет, в среднем 49. Преобладали больные с плоскоклеточным РШМ – 68%. Рецидив опухоли в малом тазу выявлен у 79%. Сочетанная химиолучевая терапия предшествовала изученной схеме у 56% пациенток. Преобладали больные с ПВ–IV стадиями – 11 больных (61%). Среднее число циклов лечения – 3. Частичная регрессия и стабилизация отмечены в 41% случаев (контроль роста опухоли). Время до прогрессирования составило 4,3 месяца.

Следует отметить высокую токсичность предложенной схемы лечения — нейтропения 4 ст. была зафиксирована у 53% пациенток, у 7 отмечалась фебрильная нейтропения, тромбоцитопения 4 ст. была в 53% случаев, и у 16% больных отмечена анемия 3–4 ст. Также отмечалась высокая степень нефротоксичности 3–4 ст., которая развилась у 33% больных, причем у 1 пациентки со смертельным исходом [12]. Результаты лечения цетуксимабом нельзя назвать столь же удовлетворительными, как при использовании Тарцевы и Ирессы. Вероятно, это связано с совместным использованием цетуксимаба и высокотоксичной схемы химиотерапии.

Ингибиторы сосудистого фактора роста (VEGFR)

Еще одним таргетным препаратом, изучение которого продолжается в нашей стране и за рубежом, является бевацизумаб (Авастин Ф.Хоффманн-Ля РОШ Лтд., Швейцария). Бевацизумаб представляет собой рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело, которое ингибирует фактор роста эндотелия сосудов (EGFR), что, в свою очередь, блокирует образование ангиогенного сигнала.

В работе Wright JD et al. 2006 [10] представлен первый опыт использования Авастина в комбинации с химиотерапией у 6 больных плоскоклеточным рецидивирующим раком шейки матки. Все больные ранее получали не меньше 2–3-х линий комбинированной химиотерапии. В данном исследовании 5 больным РШМ проводилось лечение 5-фторурацилом 1000 мг/м² в виде внутривенной суточной инфузии с 1 по 4 дни — 5 циклов, 1 больная получала Кселоду 2000 мг/м² с 1 по 14 день в сочетании с Авестином 7,5 мг/кг 1 раз в 21 день. Полный эффект отмечался у одной больной (17%), частичный также у одной больной (17%), стабилизация наблюдалась в 33% случаев (у 2-х больных). Медиана времени до прогрессирования составила 4,3 месяца. Нейтропенией 4 ст. зафиксирована у 1 пациентки.

Одним из ингибиторов тирозинкиназ является сорафениб (Нексавар, Bayer Healthcare, Германия). Препарат ингибирует связанные с рецепторами участки тирозинкиназы, которая участвует в ангиогенезе, росте и метастазировании. Кроме того Сорафениб является мощным ингибитором внутриклеточных киназ, включая Raf-1 и B-Raf. Нексавар нарушает ангиогенез, действуя на рецепторы фактора роста эндотелия Kdr и Flt-1, а также на рецептор тромбоцитарного фактора роста.

Препарат был одобрен для лечения метастазирующего рака почки, гепатоцеллюлярном раке, однако его изучение известно и при других опухолях, например при распространенном РШМ.

Nimeiri и соавт. провели исследование по изучению эффективности и токсичности сорафениба у больных рецидивирующим\ распространенным РШМ после химиотерапии с использованием таксанов и цисплатина. Было набрано 39 больных, средний возраст составил 65 лет (44–83). Доза сорафениба равна 400 мг 2 р/день. Среднее число лечебных циклов составило 3 (1–30, 11 пациенток до сих пор получают лечение). Частичный ответ отмечен у 2 (5%) больных, у 19 (50%) больных зарегистрирована стабилизация опухолевого процесса, которая продолжалась у всех пациенток в течение 2-х месяцев с момента окончания лечения, а у 4-х больных в течение 4 месяцев. Средний период без прогресси-

вания составил 3,4 мес. (95%CI 2,8–4,5), средняя безрецидивная выживаемость равна 10,1 мес (95%CI 6,9 — не достигнута). Среди токсических проявлений в 13% случаев отмечена гипертензия и ладонно-подошвенный синдром, гипофосфатемия и анемия были в 8% и 6% случаев соответственно, реже наблюдалась кожная сыпь (4%), диарея (4%), слабость (2%), кровотечения (2%). Авторами сделано предположение о том, что сорафениб может быть эффективным при лечении распространенного РШМ, резистентного к платин-содержащей химиотерапии.

Заключение

Существующие в настоящее время стандарты химиотерапии диссеминированного РШМ нуждаются в дальнейшем совершенствовании путем более широкого изучения и внедрения новой группы таргетных препаратов, таких как эрлотиниб, бевацизумаб, gefитиниб, цетуксимаб. Учитывая высокий уровень экспрессии PDGFR, EGFR, VEGFR в опухоли РШМ, представляется перспективным изучение препаратов, которые блокируют одновременно несколько путей передачи сигнала, так называемые мультитаргетные препараты (Сунитиниб, Пазопаниб). Хотелось бы подчеркнуть, что будущее в лечении больных с распространенным раком шейки матки видится в дальнейшем использовании таргетных препаратов как в монорежиме, так и в комбинации с химиотерапией и лучевой терапией. Более широкое использование возможностей молекулярно-генетического анализа опухоли позволит не только определить прогноз заболевания, но и повысить эффективность лечения этой категории больных. Кроме того, перспективным может быть также применение таргетной терапии на этапе поддерживающего лечения больных РШМ [13].

Литература

1. Давыдов М., Аксель Е. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2004 г. М., 2006
 2. Ременник Л.В. и др. Злокачественные новообразования женских половых органов. Рос. онкол. журн. 1997; 6: 4–8.
 3. Gaffney D.K. et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 Jul 15; 56(4): 922–8.
 4. Perez-Regadera J. et al. *Impact of epidermal growth factor (EGFR) expression in disease free survival and rate of pelvic recurrences in advanced cervix cancer patients treated with chemoradiotherapy.* 2005 ECCO 13 abstr. 925.
 5. Randall-Whitis et al. *Journal of Clinical Oncology, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings. Vol 25, No.18S (June 20 Supplement), 2007: 5536.*
 6. Ramondetta et al., *Gyn Onc* 2003, P. 259–536.
 7. Mitsuhashi *Journal of Clinical Oncology, 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings. Vol 23, No. 16S, Part I of II (June 1 Supplement), 2005: 5075.*
 8. Ferreira C.G., Salgado M., Lima R. et al. *A phase I trial of erlotinib (E), cisplatin (C) and radiotherapy (RT) for patients with locally advanced squamous cell cervical cancer. ASCO 2006, abstr. 13081.*
 9. C.G.Ferreira et al. *Journal of Clinical Oncology* 26, 2008 ASCO (May 20 Supplement), abstr: 5511.
 10. Wright J.D. et al. *Journal of Clinical Oncology* 2006 Nov; 103(2): 489–93. *Epub* 2006 May 2.
- И др. авторы.