

НОВОЕ КОМПЛЕКСНОЕ СОЕДИНЕНИЕ ПЛАТИНЫ – ЦИКЛОПЛАТАМ ПРИ ЛЕЧЕНИИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫХ ФОРМ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Л.Г. Айрапетян, А.М. Галстян

*/Онкологический научный центр им. В.А. Фанарджяна/
375052 Ереван, Канакер, ул. Фанарджяна, 76*

Ключевые слова: химиотерапия, рак молочной железы, циклоплатам

Рак молочной железы (РМЖ) – наиболее распространенное из онкологических заболеваний, встречающихся у женщин. В СССР заболеваемость увеличилась с 27,8 в 1987 г. до 36,3% в 1990 г. [4,5]. Максимальная смертность от РМЖ (1990 г.) отмечалась в Армении (19,1%) и в республиках Прибалтики (16,5 – 17,0%), минимальная – в республиках Средней Азии (6,2 – 8,7%) и Азербайджане (7,7%) [5]. Несмотря на доступность обследования этого органа, процент запущенности рака этой локализации достаточно высок.

В комплексном лечении местно-распространенных форм РМЖ большое значение придается химиотерапии. В последние годы получены весьма обнадеживающие результаты, позволяющие существенно продлить жизнь больных [9].

В связи с этим разработка новых подходов и противоопухолевых препаратов при лечении этой категории больных является весьма актуальной задачей. Необходимо отметить, что к настоящему времени нет цитостатиков, которые бы оказывали целенаправленное действие на опухолевые клетки без повреждения нормально функционирующих клеточных популяций.

Несмотря на то, что комплексные соединения платины (платидиам, цис-платин) прочно вошли в практику лечения злокачественных новообразований, высокая нефротоксичность часто лимитирует их применение даже в случаях высокого терапевтического эффекта [3,12,13]. Многие исследователи работают над созданием препаратов из класса комплексных соединений платины, не обладающих нефротоксическим действием. Так, за рубежом были созданы и внедрены в клинику препараты второго поколения: карбоплатин, ипроплатин, спироплатин и др. Они не вызывают поражения почек и не обладают перекрестной резистентностью с платидиамом и цис-платином.

В Институте неорганической химии АН СССР синтезирован циклоплатам (ЦПТМ) — соединение двухвалентной платины 1-мелатоаммин (циклопентиламин) платины, проявивший в экспериментах на животных высокую противоопухолевую активность на широком спектре переносимых опухолей [2,6,7]. В лаборатории фармакологии и токсикологии ОНЦ РАМН проведена серия исследований ЦПТМ по изучению его эффективности, токсического воздействия на почки, печень, сердце, ЦНС, кроветворение у мышей, крыс, кроликов, собак обоего пола. Установлено, что наиболее оптимальным режимом применения ЦПТМ является двукратное введение в дозе 38 мг/кг с интервалом в 6 дней, что приводит к торможению роста опухоли на 69%, при этом средняя продолжительность жизни животных возрастает на 11,2%.

После предклинических испытаний препарат ЦПТМ рекомендован для клинических испытаний в лиофилизированной лекарственной форме — в виде порошка белого цвета, хорошо растворимого в воде и 5% растворе глюкозы. Определена максимально переносимая доза ЦПТМ — 140 мг/м² при ежедневном внутривенном введении в течение 5 дней.

В клинике выявлена противоопухолевая активность ЦПТМ при раке шейки матки, яичников, желудка, а также при немелкоклеточном раке легкого. Кроме того, установлено, что ЦПТМ не обладает необратимой токсичностью и не проявляет нефро- и гепатотоксического действия, характерного для его аналогов — платидиама и цис-платина [3,11,13].

Целью нашего исследования явилось клиническое изучение нового оригинального противоопухолевого препарата из класса комплексных соединений платины второго поколения — циклоплатам, не имеющего аналогов в бывшем СССР и за рубежом.

Материал и методы

Исследования проведены у 25 больных РМЖ (21 женщина и двое мужчин), из которых оценены 23 в возрасте 35–67 лет. При проведении второй фазы усилия были сконцентрированы на лечении больных РМЖ в стадиях T₃₋₄ N1-2M0-1 (IIIB и IV). ЦПТМ был использован в основном в качестве первой линии химиотерапии и второй линии у больных, ранее получавших специфическое лечение и к моменту начала лечения ЦПТМ резистентных к предыдущим схемам цитостатической терапии.

В протокол включены больные РМЖ с общим удовлетворительным статусом не менее 60% по шкале Карнофского с исходным содержанием лейкоцитов не менее $3,0-4,0 \times 10^3/\text{л}$ и тромбоцитов не менее $0,15 \times 10^{12}/\text{л}$, а также при отсутствии белка, цилиндров, лейкоцитов в моче, нормальных показателей азота, креатинина, мочевины в крови и удельного веса мочи не менее 1015.

Цифровая оценка объективного эффекта лечения проводилась по следующей схеме: оценка 1 — стабилизация процесса; оценка 2 — регрессия опухоли не менее 25% первоначальной величины; оценка 3 — выраженный частичный эффект с регрессией опухоли более чем на 50%;

оценка 4 — полный эффект, т.е. полная регрессия опухоли; оценка 0 — отсутствие объективного эффекта.

В ходе лечения контролировались общее состояние больных (по шкале ВОЗ), показатели крови, мочи, функции печени, биохимические показатели крови, мочевыводящей системы, рентгенологическая картина патологического процесса в легких, костях скелета, рентгенологическая и ультразвуковая картина изменений в молочной железе; при необходимости проводилась компьютерная томография.

Препарат ЦПТМ вводили внутривенно капельно в 400 мл 5% раствора глюкозы в дозе 90–100 мг/м² (стандартная доза 150 мг в одном флаконе) с 1 по 5-й день. Предварительной и последующей гидратации не проводилось в связи с тем, что в этой группе больных не было каких-либо предрасполагающих причин к возможной почечной токсичности. В период лечения ЦПТМ не назначались другие противоопухолевые препараты. Из 23 оцененных больных пятеро получали ранее лучевую и/или химиотерапию по традиционным схемам CMF, CAF, CAMF, или им была проведена радикальная мастэктомия с последующей лучевой терапией на ложе опухоли и регионарные лимфатические узлы. Интервал между курсами — 21 день при условии отсутствия выраженных проявлений отсроченной токсичности и при удовлетворительных показателях крови, мочи и т.д. Обработку полученных результатов проводили по критерию Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Вторая фаза клинических испытаний ЦПТМ у больных с запущенными в том числе местно-распространенными формами РМЖ с цитологически и/или гистологически верифицированным диагнозом показала довольно высокую эффективность в режиме монокимиотерапии. Необходимо отметить, что в процессе лечения ЦПТМ больные не получали гормоны-цитостатики (томоксифен, нолвадекс) независимо от того, сохранен менструальный цикл или имеется глубокая менопауза.

У 18 больных, ранее не леченных, имелись местно-распространенные формы РМЖ, из них у 3 инфильтративно-отечные формы. Пять больных с запущенными формами РМЖ ранее получили химиотерапию препаратами циклофосфан, метотрексат, 5-фторурацил и адриамицин и к моменту лечения ЦПТМ были резистентны к указанным препаратам. Всего проведено 46 циклов лечения.

Полной регрессии опухоли мы не наблюдали ни в одном случае, частичная регрессия зарегистрирована у 65,2% больных, стабилизация опухолевого процесса — у 30,4%, у одной (4,4%) больной наблюдали прогрессирование заболевания (появление новых опухолевых очагов в молочной железе и окружающих тканях), что, вероятно, связано с развившейся резистентностью при повторном курсе лечения ЦПТМ, также оказавшимся неэффективным. Необходимо отметить, что у этой больной в течение года (после первого цикла лечения ЦПТМ) развилась

множественная лекарственная устойчивость к полихимиотерапии по схемам CAF, CAMF.

Результаты эффективности ЦПТМ при лечении местно-распространенных и запущенных форм РМЖ в зависимости от микроскопической разновидности опухоли и предшествующего лечения представлены в табл. 1.

Таблица 1

Эффективность ЦПТМ при лечении местно-распространенных и запущенных форм РМЖ в зависимости от микроскопической разновидности опухоли и предшествующего лечения

Цитологический вариант	Число больных	Цифровая оценка объективного эффекта				
		4	3	2	1	0
Скирр	8	-	-	-	3	-
Аденокарцинома	2	-	-	-	2	-
Протоковый рак	6	-	-	-	2	-
Солидный рак	4	-	-	-	-	-
Слизистый рак	1	-	-	-	-	-
Низкодифференциров. рак	2	-	7	8	7	1

У 5 леченных ранее больных к началу химиотерапии ЦПТМ имелись диссеминированный процесс по коже и мягким тканям передней грудной стенки на стороне поражения с участками изъязвления и распада, кровоточивостью (у двух больных), а также множественные метастазы в кости скелета, легкие (с плевритом), яичники (с асцитом), кожу головы (у трех больных). После проведения 2 циклов лечения ЦПТМ у 4 больных наступила стабилизация опухолевого процесса — уменьшение болей в костях скелета с восстановлением подвижности и появлением очагов склерозирования костно-деструктивных изменений в тазовых костях и позвоночнике; уменьшение объема живота (т.е. уменьшение накопления асцитической жидкости), снижение темпа накопления экссудата в плевральной полости, прекращение кровоточивости и частичная эпителизация некоторых изъязвленных участков кожи, появление подвижности молочных желез по отношению к грудной стенке, а также частичная регрессия образований на коже головы. Лишь у одной больной из этой группы эффекта от лечения не отмечено из-за развившейся перекрестной резистентности.

У 18 больных, ранее не получавших специфического лечения, ЦПТМ оказался более эффективным. У 7 больных отмечена частичная регрессия опухоли при скиррозной, протоковой и низкодифференцированной формах РМЖ (30,4% общего числа наблюдений). Из них трое в последующем радикально оперированы, одна больная отказалась от операции

и была переведена на другие схемы лечения. Один больной (мужчина) с инфильтративной формой РМЖ после 2 курсов химиотерапии ЦПТМ находился в ремиссии более 11 месяцев, при повторном проведении лечения эффекта не было.

Регрессия опухоли в молочной железе на 25% и более наступила у 8 первично нелеченных больных (34,8%), стабилизация опухолевого процесса отмечена у 7 (30,4%). Из этой подгруппы одна больная впоследствии получила дистанционную гамма-терапию (СОД=40 Гр) на молочную железу и радикально оперирована с последующей адъювантной полихимиотерапией и облучением регионарных зон метастазирования.

Побочные явления и осложнения при проведении химиотерапии ЦПТМ отмечены у 21 больной из 23 (91,3%). Данные по оценке токсичности препарата приведены в табл. 2.

Таблица 2

Проявление токсичности при проведении химиотерапии ЦПТМ

Проявление токсичности	Число наблюдений	Длительность (в днях)	%
Отсутствие токсичности	2	-	8,7
Угнетение кроветворения (лейкопения)	2	5-10	8,7
Общие побочные явления	21	в процессе химиотерапии	91,3
Тошнота	21	5	91,3
Рвота	21	2-5 (3-12-кратная)	91,3
Анорексия	5	5-6	21,7
Обострение гастрита	1	6-7	4,3
Гипертензия	6	5	26,0
Белок в моче	5	2-3 (следы-0,3%)	21,7
Лейкоциты в моче, соли	5	2-3	21,7
Изменение удельного веса	1	2-3	4,3

Из таблицы видно, что наиболее часто наблюдались тошнота и рвота, гипертензия, анорексия, появление следов белка и лейкоцитов в моче, носившие обратимый характер и, в основном, не требовавшие специальных корректирующих мероприятий. Лейкопения отмечалась у больных, имевших к началу лечения ЦПТМ генерализацию опухолевого

процесса с поражением висцеральных органов и костей скелета. У таких больных угнетение кроветворения и анемия часто связаны с подавлением иммунологического статуса больных продуктами распада опухоли, что затрудняет своевременное проведение химиотерапии. Тошнота и рвота при лечении ЦПТМ носили умеренный характер: через 2–3 часа после инъекции препарата отмечалась 2–5-кратная рвота, которая купировалась на следующий день, к моменту второй инъекции. Гипертензионный синдром у 26% больных сопровождался резким повышением АД и требовал срочных корректирующих мероприятий. Нефро- и гепатотоксического действия при лечении ЦПТМ не наблюдалось в отличие от его аналогов (препаратов первого поколения — платидиама и цисплатина).

На основании полученных результатов сделаны выводы, что ЦПТМ является активным противоопухолевым препаратом при РМЖ и может найти широкое применение в клинике с включением его в схемы полихимиотерапии, особенно при местно-распространенных инфильтративно-отечных и диссеминированных формах РМЖ в качестве препарата первой линии.

Поступила 17.02.97

**ՊԼԱՏԻՆԻ ՆՈՐ ԿՈՄՊԼԵՔՍԱՅԻՆ ՄԻԱՅՈՒԹՅՈՒՆ՝ ՅԻԿԼՈՊԼԱՏԱՄԲ
ԿՐԾՔԱԳԵՂԶԻ ՔԱՂՅԿԵՂԻ ՏԵՂԱՅԻՆ ՏԱՐԱԾՎԱԾ ԶԵՎԻ
ԲՈՒԺՄԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿ**

Լ.Գ. Հայրապետյան, Հ.Մ. Գալստյան

Հետազոտվել է ցիկլոպլատամի ազդեցությունը 23 հիվանդի մոտ, որոնք ունեցել են կրծքագեղձի տեղային տարածված չարորոկ ուռուցք, մոնոթերապիայի ռեժիմով, միանվագ դրզան էր 150 մգ ամեն օր, 5 օր շարունակ: Ընդհանուր դրզան մեկ ցիկլի համար՝ 750 մգ:

Ընդհանուր առմամբ անց է կացվել 46 ցիկլ 21 օրյա ընդմիջումներով: 23 հիվանդի բուժման ընթացքում ստացված է օբյեկտիվ արդյունք՝ 65,2%, ուռուցքային պրոցեսի ստաբիլիզացիա՝ 30,4%: Տոքսիկ ռեակցիաներից են պրոխառնոց, փսխում (98%), անորթքսիա (21,7%), սուր գաստրիտ (1,0%), հիպերթենզիա (21,7%), որոնք ունեյին հետադարձ բնույթ: Տոքսիկ երևույթներ երիկամների և լյարդի կողմից չեն նկատվել: 3 հիվանդ մինչև ցիկլոպլատամով բուժումը ստացել են քիմիաթերապիա տարբեր սխեմաներով՝ CAF, CAMF և նրանցից 2-ի մոտ ստացված է ստաբիլիզացիա: 1 հիվանդի մոտ հայտնաբերված է ուռուցքային պրոցեսի զարգացում, որը կապված է այն հանգամանքի հետ, որ հիվանդությունը դարձել է ռեզիստենտ ցիկլոպլատամի նկատմամբ:

THE NEW ANALOGUE OF PLATINUM-CYCLOPLATAM IN TREATMENT OF BREAST CANCER

L.G.Hairapetian, H.M.Galstian

We have studied the action of cycloplattam (Russia) in 23 patients with breast cancer (T3-4N1-2M0; T0NxN1-3) in regiment of monochemotherapy at dose of 150 mg every day, during 5 days. Total dose was 750 mg per one cycle. 20 patients (43-67 years old) had never been treated before. Each patient received 2 cycles of treatment with interval of 21 days. In result of treatment of 23 patients the objective effect was registered in about 65,2% cases and the stabilization — in 30,4% cases. Toxic reactions, such as nausea, vomiting (98,0%), anorexia (21,7%), acute gastritis (4,3%), hypertension (21,7%) were observed. Nephrotoxicity and hepatotoxicity were not registered. Three patients received chemotherapy by the scheme CAF, CAMF before cycloplattam and stabilization was registered in 2 of them. In one patient it was registered the progression of neoplastic tumor, which was connected with developing resistance to cycloplattam.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баженова А.Н., Островцев Л.Д., Хаханашвили Г.Н. Рак молочной железы. М., 1985.
2. Бровцин В.К. Мед. радиол., 1986, 2, с. 42.
3. Горбунова В.А., Орел Н.Ф., Качалов В.К. и др. Вopr. онкологии, 1985, 31,11, с. 13.
4. Заридзе Д.Г., Басиева Т.Х. Вестн. ВОИЦ АМН СССР, 1990, 2, с. 3.
5. Злокачественные новообразования в СССР (1989-1990гг). Под ред. Н.Н.Трапезникова, В.В.Двойрина. М., 1991.
6. Коновалова А.Л., Бровцин В.К., Преснов М.А. Матер. Всесоюзн. совещания. Черногловка, 1987, с. 137.
7. Коновалова А.Л., Преснов М.А., Чельцов Н.А. В кн.: Химиотерапия опухолей в СССР, в.37, М., 1982, с. 119.
8. Летягин В.П. Вестник ВОИЦ АМН СССР, 1990, 1, с. 40.
9. Переводчикова Н.И. Противоопухолевая химиотерапия. Справочник. М., 1986.
10. Ходжаев А.В. Комплексное лечение рака молочной железы III стадии. Дисс. докт. М., 1991.
11. Hamers F.P.T., Gispens W.H., Neijt J.P. Europ. J. Cancer., 1991, 27, p. 372.
12. Stoll D.V., Lavin R.T., Engstrom P.F. Amer. J. Clin. Oncol., 1985, 8, 3, p. 231.
13. Von Hoff D.D., Schinsky R., Reichert C.M. et al. Cancer Treat. Repts., 1979, 63, 9/10, p. 1527.