

В.М. Півнюк
М.М. Носко
В.Ф. Чехун

Інститут експериментальної
патології, онкології
та радіобіології
ім. Р.Є.Кавецького
НАН України, Київ, Україна

ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА ТОКСИЧНІСТЬ ЛІПОСОМНОЇ ФОРМИ ЦИСПЛАТИНУ У ХВОРИХ НА ПОШИРЕНИЙ ТА РЕЦИДИВНИЙ РАК ЯЄЧНИКА

Ключові слова: рак яєчника,
цисплатин, ліпосомний
цисплатин, ефективність,
токсичність.

Мета: вивчення ефективності та переносимості ліпосомної форми цисплатину (ЦП) порівняно з вільним ЦП у хворих на поширений та рецидивний рак яєчника (РЯ) у відкритому рандомізованому дослідженні. **Об'єкт і метод:** 60 пацієнток віком від 31 до 65 років з РЯ III–IV стадії або рецидивом рандомізовані в основну і контрольну групи (по 30 хворих у кожній). В основній групі хворі одержували ліпосомний ЦП (100 мг/м², 1-й та 21-й дні), у контрольній — вільний ЦП в такій самій дозі та режимі. Усім пацієнткам вводили також циклофосфамід (500 мг/м², 1-й та 21-й дні). Ефективність та токсичність лікування оцінювали за стандартними показниками (шкала ВООЗ та Міжнародного протиракового союзу). Криві виживаності (метод Каплана — Мейєра) порівнювали за допомогою log-rank test. **Результати:** об'єктивний ефект лікування в основній групі — 90,0%, в контрольній — 70%. У 9 випадках резистентних до вільного ЦП пухлин (прогресування захворювання) лікування пацієнток контрольної групи продовжили ліпосомним ЦП (100 мг/м², 1-й та 21-й дні); об'єктивного ефекту досягнуто у 88,9%. Ремісія після лікування ліпосомним ЦП тривала в середньому 4,5 ± 1,8 міс, тривалість загальної виживаності в основній групі більша порівняно з контрольною групою на 2,06 міс. За рівнем системної токсичності ліпосомний ЦП не перевершував вільну форму ЦП. **Висновок:** ліпосомна форма ЦП може бути рекомендована при резистентних пухлинах та рецидивах РЯ, особливо у хворих, що вже одержали значну кількість курсів хіміотерапії.

ВСТУП

Широке визнання серед цитостатичних засобів, що застосовуються для медикаментозного лікування хворих зі злоякісними новоутвореннями, набули похідні платини. Доведено високу ефективність платиновмісних схем хіміотерапії (ХТ) у хворих на рак голови та ший, легені, яєчника, яєчка, молочної залози, товстої кишки та пацієнтів з іншими солідними пухлинами [1, 2]. Встановлено, що однією з найбільш чутливих до цисплатину (ЦП) пухлин є рак яєчника (РЯ). Тому при різних варіантах комплексного лікування хворих із III–IV стадією РЯ використовують ХТ із включенням препаратів платини [3, 4]. Але розвиток лікарської резистентності суттєво обмежує ефективність ХТ у хворих на РЯ, у тому числі платиновмісних схем [4–6]. Тому вже досить тривалий час увагу онкологів привертає перспектива використання цитостатичних препаратів у ліпосомній формі [7–9]. При цьому ліпосоми розглядають як біосумісні носії, які забезпечують довшу циркуляцію препаратів у кров'яному руслі, сприяють їх кращому проникненню через ліпідний шар мембрани та накопиченню в цитоплазмі злоякісних клітин, що може посилити ефективність протипухлинної дії цитостатиків [10–14].

Мета дослідження — вивчення ефективності та переносимості ліпосомної форми ЦП вітчизняного виробництва у хворих на поширений РЯ порівняно з вільним ЦП.

ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідження включено 60 пацієнток (віком від 31 до 65 років) із поширеним РЯ, які в 2006–2007 рр. перебували на лікуванні у відділеннях Київської міської онкологічної лікарні (з 2012 р. — Київський міський клінічний онкологічний центр): гінекологічному, хіміотерапевтичному та денному стаціонарі. Діагноз РЯ у всіх хворих верифіковано морфологічно. Проведено відкрите рандомізоване порівняльне дослідження (дозвіл Державного фармакологічного центру України № 512-636-А від 07.09.2006 р.). Згідно з дизайном дослідження хворих поділено на 2 групи методом випадкової вибірки із застосуванням конвертів. В основній групі, до якої включено 30 пацієнток із РЯ III–IV стадії або рецидивом, II клінічної групи, проведено дослідження ліпосомної форми ЦП виробництва ЗАТ «Біолік» (Україна). Контролем слугувала група з 30 хворих (тотожна за нозологічною формою раку), яким призначено в аналогічній дозі та схемі ХТ вільний ЦП. Усі пацієнтки дали інформовану

письмову згоду на участь у дослідженні. Хворі обох груп зіставні за віком, стадією процесу та гістологічним типом пухлини (табл. 1–3).

Таблиця 1

Розподіл хворих у досліджуваних групах за віком

Група	Кількість хворих	Розподіл хворих за віком (роки), n (%)				Середній вік
		31–40	41–50	51–60	61–65	
Основна	30	1 (3,3)	4 (13,3)	15 (50,0)	10 (33,3)	56,6 ± 2,9
Контрольна	30	3 (9,9)	7 (23,3)	11 (36,7)	9 (30,0)	54,6 ± 4,0*

*p > 0,1.

Таблиця 2

Розподіл хворих за поширенням пухлинного процесу

Група	Кількість хворих	Стадія захворювання				Рецидив	
		IIIС		IV		n	%
		n	%	n	%		
Основна	30	4	13,3	2	6,7	24	80,0
Контрольна	30	5	16,7	4	13,3	21	70,0

Таблиця 3

Розподіл хворих залежно від гістологічного типу пухлини яєчника

Група	Кількість хворих	Розподіл хворих за гістологічним типом пухлини, n (%)					
		серозна аденокарцинома	папілярна аденокарцинома	недиференційована аденокарцинома	помірно диференційована аденокарцинома	муциозна аденокарцинома	недиференційований рак
Основна	30	11 (36,7)	2 (6,7)	5 (16,7)	2 (6,7)	1 (3,3)	9 (30,0)
Контрольна	30	10 (33,3)	2 (6,7)	4 (13,3)	2 (6,7)	1 (3,3)	11 (36,7)

Як видно з наведених даних, в обох групах переважали хворі у віковому інтервалі 51–65 років (основна група — 83,3%, контрольна — 66,7%; p > 0,05) з рецидивами РЯ після проведеного комплексного лікування (відповідно 80,0 і 70%; p > 0,05) із серозною формою аденокарциноми і недиференційованим РЯ (відповідно 66,7 і 70,0%; p > 0,05). Розподіл первинних хворих за стадіями РЯ був практично тотожним (рис. 1).

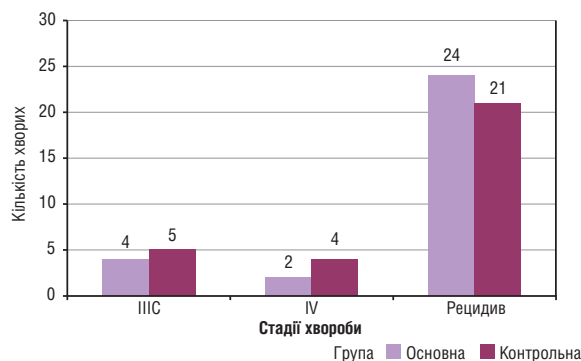


Рис. 1. Розподіл хворих на РЯ в основній та контрольній групах залежно від розвитку пухлинного процесу

Пацієнткам основної групи призначали ліпосомний ЦП (ліофілізований порошок для приготування розчину для ін'єкцій) у дозі 100 мг/м². Препарат розчиняли у 10 мл ізотонічного розчину хлориду натрію для одержання емульсії, потім додавали 1000 мл ізотонічного розчину хлориду натрію і вводили вну-

трішньовенно крапельно. Курс лікування становив 2 введення хіміопрепарату (на 1-й та 21-й день лікування). Хворим контрольної групи призначали в такій самій дозі вільний ЦП (концентрат для інфузії). Усім пацієнткам основної та контрольної груп паралельно вводили циклофосфамід (500 мг/м² внутрішньовенно 2 рази з інтервалом 3 тиж). Ефективність лікування оцінювали через 42 доби від початку ХТ.

Для попередження інфузійних реакцій за 30–60 хв до початку ХТ (внутрішньовенно) вводили крапельно 8 мг дексаметозону. Для профілактики нудоти та блювання застосовували тропісетрон (5 мг внутрішньовенно крапельно). Для зменшення нефротоксичності до початку введення хіміопрепаратів проводили попереднє водне навантаження шляхом введення 500 мл ізотонічного розчину натрію хлориду. Після закінчення введення хіміопрепаратів з метою прискорення діурезу вводили 500 мл ізотонічного розчину натрію хлориду з розчиненим у ньому фуросемідом (80 мг).

Ефективність лікування хворих оцінювали за динамікою показників, отриманих при об'єктивному обстеженні пухлинних новоутворень (за даними ультразвукового дослідження). Протипухлинну ефективність порівнюваних препаратів оцінювали за стандартною шкалою (ВООЗ): повна регресія (ПР) — зникнення усіх виявлених до лікування проявів процесу; часткова регресія (ЧР) — зменшення суми найбільших діаметрів пухлинних осередків більше ніж на 50%; стабілізація (С) — зменшення суми найбільших діаметрів пухлинних осередків менше ніж на 50%, відсутнє збільшення розмірів одного чи кількох пухлинних осередків понад 25%; прогресування захворювання (ПЗ) — збільшення розмірів одного чи кількох пухлинних осередків понад 25% або поява одного чи більше нових осередків.

Переносимість препарату оцінювали на підставі суб'єктивних симптомів, скарг пацієнток, об'єктивних даних, отриманих у процесі лікування. Враховували динаміку лабораторних показників, а також частоту і характер побічних реакцій. Дані об'єктивного дослідження отримували в процесі виконання роботи, а саме: 1-й день — вихідні показники перед початком лікування, день 21-й — показники перед початком другого циклу лікування та день 42-й — кінцеві дані. Оцінку токсичності проводили за критеріями та ступенями шкали ВООЗ та Міжнародного протиракового союзу.

Статистичну обробку результатів дослідження здійснювали з використанням t-критерію Стьюдента, виживаність оцінювали за методом Каплана — Мейера, порівняння кривих виживаності — за допомогою log-rank test.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Клінічну ефективність застосування ЦП в ліпосомній формі оцінювали як за безпосередніми ефектами лікування (табл. 4), так і за комплексом клініко-лабораторних показників токсичності (табл. 5, 6).

Таблиця 4

Показники ефективності протипухлинного лікування

Об'єктивний ефект	Група			
	основна		контрольна	
	п	%	п	%
ПР	5	16,7 ± 6,8	4	13,3 ± 6,2
ЧР	9	30,0 ± 8,4	8	26,7 ± 8,1
С	13	43,3 ± 9,1	9	30 ± 8,4
ПЗ	3	10,0 ± 5,5	9	30,0 ± 8,4
Усього	30	100,0	30	100,0

Отримані дані свідчать, що ліпосомний ЦП викликав у 46,7% хворих ПР або ЧР пухлини, а у 43,4% — С пухлинного процесу, тоді як в групі з вільним ЦП безпосередній ефект спостерігали у меншій кількості хворих — 40,0 та 30,0% відповідно. В той же час прогресування процесу при застосуванні ліпосомного ЦП спостерігали у 3 хворих (10,0%), а при лікуванні вільним ЦП — у 9 (30,0%, $0,05 < p < 0,1$).

Усім 9 хворим контрольної групи з прогресуванням процесу після проведення курсів вільного ЦП через 2 міс провели незаплановане лікування ліпосомним ЦП в аналогічних основній групі дозах та режимі. Отримано наступні результати: ЧР — у 6 хворих, С — у 2, подальше прогресування процесу — у 1 особи (метастази в печінку). Отже, дані клінічних спостережень свідчать, що під впливом ліпосомної форми ЦП у більшості (88,9%) хворих із зафіксованою резистентністю до вільного ЦП вдається отримати об'єктивний ефект. Безрецидивний період після лікування ліпосомним ЦП у цих хворих коливався від 2 до 8 міс, у середньому — $4,5 \pm 1,88$ міс.

Водночас важливо зазначити, що повторне лікування 2 хворих із ЧР після ліпосомного ЦП вільним ЦП (по 2 курси з інтервалом 21 день) призвело до ПЗ. Послідовне проведення на цьому негатив-

ному фоні ще 2 курсів ліпосомного ЦП знову дало позитивний протипухлинний ефект. Таким чином, наші спостереження вказують, що при резистентності пухлин хворих на РЯ до вільної форми ЦП застосування ліпосомної форми препарату може мати позитивний об'єктивний ефект, що значно розширює терапевтичні можливості ЦП в ліпосомній формі порівняно з вільним ЦП.

Як зазначено вище, було проаналізовано профіль токсичності ЦП в ліпосомній формі порівняно з вільним ЦП. Для цього в динаміці відзначали: наявність реактогенних алергічних реакцій, розвиток ускладнень після цитостатичного лікування (особливо нудоти та блювання), динаміку морфологічних та біохімічних показників.

При оцінці та зіставленні динаміки показників загального та біохімічного аналізів периферичної крові виявлено пригнічення функції кровотворення як у хворих основної, так і контрольної групи, що проявлялося тенденцією до зниження рівня гемоглобіну, вмісту лейкоцитів та гранулоцитів на етапах лікування. Але статистично достовірної різниці між величинами вказаних параметрів в основній та контрольній групах у процесі лікування не спостерігали ($p > 0,05$). Біохімічні показники в більшості теж суттєво не відрізнялися ($p > 0,05$). Виняток становили рівні трансаміназ (АлАТ, АсАТ), що наприкінці спостереження статистично достовірно підвищилися у хворих, які одержували вільний ЦП. У групі пацієнток, яких лікували ліпосомним ЦП, рівні АлАТ та АсАТ суттєво не змінювалися.

Не виявлено статистично достовірної різниці між групами зіставлення в динаміці лікування

Таблиця 5

Динаміка морфологічних показників периферичної крові хворих, яких лікували препаратом ЦП в ліпосомній та вільній формі

Показники	День досліджень					
	1-й Група		21-й Група		42-й Група	
	основна	контрольна	основна	контрольна	основна	контрольна
Еритроцити ($10^9/\text{мм}^3$)	$3,82 \pm 0,14$	$3,65 \pm 0,17$	$3,64 \pm 0,16$	$3,62 \pm 0,19$	$3,59 \pm 4,18$	$3,47 \pm 0,22$
Гемоглобін (г/л)	$115,67 \pm 3,89$	$111,36 \pm 5,15$	$110,07 \pm 4,18$	$108,77 \pm 3,32$	$107,72 \pm 4,41$	$107,47 \pm 5,44$
Лейкоцити ($10^9/\text{мм}^3$)	$6,40 \pm 1,08$	$6,25 \pm 0,74$	$4,27 \pm 0,40$	$5,16 \pm 0,58$	$4,71 \pm 0,75$	$5,86 \pm 1,38$
Гранулоцити (%)	$68,68 \pm 2,80$	$66,55 \pm 5,27$	$59,27 \pm 4,19$	$64,52 \pm 4,40$	$57,86 \pm 4,27$	$67,75 \pm 4,08$
Лімфоцити (%)	$24,61 \pm 2,24$	$29,24 \pm 4,89$	$33,52 \pm 3,57$	$28,98 \pm 3,75$	$31,86 \pm 3,13$	$26,82 \pm 3,69$
Тромбоцити ($10^3/\text{мм}^3$)	$287 \pm 31,78$	$341,44 \pm 41,86$	$273,28 \pm 29,26$	$293,42 \pm 31,66$	$309,38 \pm 52,83$	$273,68 \pm 32,91$

Таблиця 6

Динаміка біохімічних показників крові хворих, які одержували ЦП в ліпосомній та вільній формі

Показники	День досліджень					
	1-й Група		21-й Група		42-й Група	
	основна	контрольна	основна	контрольна	основна	контрольна
Загальний білок (г/л)	$70,03 \pm 2,30$	$71,7 \pm 2,33$	$71,23 \pm 2,18$	$70,7 \pm 2,38$	$71,03 \pm 2,24$	$72,4 \pm 2,76$
Загальний білірубін (мкмоль/л)	$9,04 \pm 0,85$	$8,4 \pm 0,7$	$8,65 \pm 0,53$	$8,68 \pm 0,64$	$8,57 \pm 0,37$	$9,3 \pm 1,78$
АлАТ (од/л)	$17,17 \pm 2,96$	$19,18 \pm 5,42$	$18,32 \pm 4,63$	$19,94 \pm 4,88$	$18,81 \pm 4,91$	$26,26 \pm 1,76^*$
АсАТ (од/л)	$23,36 \pm 3,05$	$22,81 \pm 4,03$	$20,91 \pm 2,88$	$21,66 \pm 3,64$	$23,13 \pm 4,11$	$31,05 \pm 2,05^*$
Лужна фосфатаза (од/л)	$224,31 \pm 34,03$	$230,36 \pm 29,14$	$208,95 \pm 28,11$	$229,77 \pm 36,58$	$194,09 \pm 9,96$	$244,73 \pm 43,13$
Креатинін (мкмоль/л)	$92,92 \pm 5,20$	$94,21 \pm 6,83$	$92,11 \pm 7,46$	$89,38 \pm 6,83$	$88,25 \pm 6,44$	$94,83 \pm 11,30$
Сечовина (мкмоль/л)	$6,85 \pm 0,74$	$6,65 \pm 0,67$	$6,9 \pm 0,77$	$6,46 \pm 0,63$	$7,04 \pm 0,51$	$8,86 \pm 3,09$
Глюкоза (ммоль/л)	$5,86 \pm 0,19$	$5,74 \pm 0,40$	$5,82 \pm 0,24$	$6,02 \pm 0,54$	$6,18 \pm 0,33$	$6,28 \pm 1,12$
Калій (ммоль/л)	$4,61 \pm 0,15$	$4,77 \pm 0,26$	$4,71 \pm 0,18$	$4,74 \pm 0,19$	$4,57 \pm 0,22$	$4,77 \pm 0,29$
Натрій (ммоль/л)	$138,13 \pm 10,74$	$143,6 \pm 1,03$	$144,48 \pm 1,42$	$143,4 \pm 1,09$	$143,81 \pm 1,19$	$143,8 \pm 1,33$
Хлор (ммоль/л)	$106,3 \pm 1,26$	$107 \pm 1,14$	$106,1 \pm 1,07$	$106,65 \pm 0,92$	$106,14 \pm 1,35$	$106,57 \pm 1,95$

* $p < 0,05$.

у хворих при порівнянні аналізів сечі, зокрема питомої ваги, появи цукру, білка, елементів крові, кількості епітеліальних клітин при мікроскопічному дослідженні. Протеїнурія та гематурія зустрічалися з однаковою частотою в основній та контрольній групах. Явища з боку шлунково-кишкового тракту відзначали у вигляді гострої нудоти та блювання, але використання антиеметичних препаратів дозволило контролювати їх з однаковою частотою в досліджуваних групах.

Таким чином, можна відзначити відсутність помітної різниці в загальній переносимості ліпосомного та вільного ЦП на етапах лікування.

Наступним етапом роботи було вивчення загальної виживаності пролікованих хворих за методом Каплана — Мейера (рис. 2).

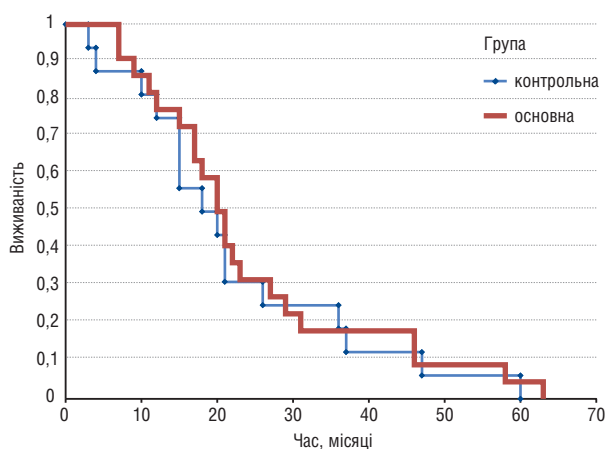


Рис. 2. Порівняння кривих виживаності (оцінка за Капланом — Мейером, log-rang тест)

При порівнянні загальної виживаності хворих середні показники тривалості життя становили 22,46 та 24,52 міс відповідно в контрольній та основній групах. Аналіз індивідуальної тривалості життя показав, що в основній групі її найдовший термін — 63 міс. Тривалість життя > 20 міс зафіксовано в контрольній групі у 8 пацієток (26,7%), в основній групі — у 13 (43,3%). З 11 пацієток (9 з контрольної групи, 2 — з основної), у яких виявлено прогресування пухлинного росту після введення вільного ЦП та продовжено лікування ліпосомним ЦП, у 7 (63,0%) зафіксовано виживаність > 20 міс. Тому, незважаючи на досить малу різницю між медіанами тривалості життя в основній та контрольній групах — 2,06 міс, при зіставленні індивідуальних результатів ми можемо констатувати більш ефективну протипухлинну дію ліпосомного ЦП порівняно з вільним ЦП, яка проявляється в більшості випадків тривалою виживаністю.

Таким чином, узагальнюючи вищенаведені дані клінічного випробування ліпосомного ЦП, можна зробити висновок, що цей препарат має протипухлинний ефект при РЯ, резистентному до вільного ЦП. У хворих на РЯ безпосередній протипухлинний ефект ліпосомного ЦП в цілому кращий, ніж вільного ЦП; побічні реакції не мають статистично до-

стовірної різниці. Медіана тривалості життя хворих, що одержували ліпосомну форму препарату, була на 2,06 міс більшою ніж у контрольній групі. Виживаність > 20 міс констатували у 43,3% (основна група) і 63,6% (контрольна група; ПЗ, подовження лікування ліпосомним ЦП) випадків порівняно з 26,7% випадків при застосуванні вільного ЦП.

ВИСНОВКИ

1. ЦП в ліпосомній формі має протипухлинний ефект у пацієток з РЯ III–IV стадії та рецидивом і подібний до вільного ЦП, однак проявляє також протипухлинні властивості при резистентних до ЦП варіантах пухлини.

2. Ліпосомний ЦП за умов премедикації в процесі лікування добре та задовільно переноситься хворими. Серйозних побічних ефектів, пов'язаних із його застосуванням за умов премедикації хворих, нами не виявлено.

3. Ліпосомний ЦП подовжував середню тривалість загальної виживаності пацієток на 2,06 міс порівняно з вільним ЦП.

4. ЦП в ліпосомній формі можливо рекомендувати для застосування у хворих на поширений РЯ, особливо при резистентності пухлин до вільного ЦП.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Под ред.: *НИ Переводчиковой* / Москва: Практическая медицина 2011, 512 с.
2. Противоопухолевая химиотерапия. Руководство / Под ред.: *РТ Скул* / Москва: ГЭОТАР-Медиа 2011, 1022 с.
3. Лекции по онкологии / Под ред.: *МИ Давыдов, ВВ Нечушкиной* / Москва: Мед. пресс-информ 2009, 1022 с.
4. Минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) / *Ред. рус. пер.: СА Тюлядин, НИ Переводчикова* / Москва 2010, 436 с.
5. **Чехун ВФ.** Резистентність до лікарських засобів: ключова проблема медикаментозної терапії та перспективи подолання. Мат. Всеукраїнської науково-практичної конференції. Онкологія. Special issue. Київ, 2006: 14.
6. **Чехун ВФ, Шишова ЮВ.** Современные взгляды на формирование лекарственной устойчивости опухолей. Онкология 2000; 2 (1–2): 11–5.
7. **Дранов АЛ, Дудніченко ОС, Бутенко КА и др.** Ліпосомальні форми цитостатиків — новий напрямок в хіміотерапії раку. Вісник фармації 1994; 3–4: 88–92.
8. **Working PK, Newman MS, Sullivan T, et al.** Comparative intravenous toxicity of cisplatin solution and cisplatin encapsulated in long-circulating, pegylated liposomes in cynomolgus monkeys. Toxicol Sci 1998; 46: 155–65.
9. **Drummond DC, Meyer O, Hong K, et al.** Optimizing liposomes for delivery of chemotherapeutic agents to solid tumors. Pharmacol Rev 1999; 51 (4): 691–743.
10. **Newman MS, Colbern GT, Working PK, et al.** Comparative pharmacokinetics, tissue distribution and therapeutic effectiveness of cisplatin, encapsulated in long-circulating, pegylated liposomes (SPI-077) in tumor-bearing mice. Cancer Chemother Pharmacol 1999; 43: 1–7.
11. **Wang S, Mi J-B, Li Y-Z, et al.** Pharmacokinetics and tissue distribution of iv injection of polyphase liposome-encapsulated cisplatin (KM-1) in rats. Acta Pharmacol Sin-2003; 24 (6): 589–92.
12. **Boulikas T.** Low toxicity and anticancer activity of a novel liposomal cisplatin (Lipoplatin) in mouse xenografts. Oncology Rep 2004; 12: 3–12.

13. Кулик ГИ, Пивнюк ВМ, Носко ММ и др. Липосомальные препараты: путь к преодолению лекарственной устойчивости к цисплатину. Онкология 2009; 11 (1): 76–80.

14. Nosko MM, Pivnyuk VM, Solyanik GI, et al. Biodistribution analysis of cisplatin in liposomal form in animals with cisplatin-resistant and cisplatin-sensitive carcinoma. Exp Oncol 2010; 32 (1): 40–3.

EFFICACY AND TOXICITY OF LIPOSOMAL FORM OF CISPLATIN IN PATIENTS WITH ADVANCED AND RECURRENT OVARIAN CANCER

V.M. Pivnyuk, M.M. Nosko, V.F. Chekhun

Summary. Objective: To study the efficacy and tolerability of liposomal forms of cisplatin (CP) compared with the free CP in patients with advanced and recurrent ovarian cancer (OC) in an open randomized trial.

Object and Methods: 60 patients aged from 31 to 65 with OC stage III–IV or recurrence were randomized in the main and control groups (30 patients each). In the main group patients received liposomal CP (100 mg/m², day 1 and 21, in control group — free CP in the same dose and regimen. All patients were administered as well cyclophosphamide (500 mg/m², day 1 and 21). The efficacy and toxicity of treatment was assessed according standard indicators (scale WHO and the Internation-

al Anticancer Union). Survival curves (estimator Kaplan — Meier) were compared using the log-rank test. **Results:** objectively the effect of treatment in the study group was 90,0% in the control 70,0%. In 9 cases resistant to free CP tumors (progression of disease) treatment of patients of the control group continued with liposomal CP (100 mg/m², day 1 and 21); objective effect was achieved in 88.9%. Remission after treatment with liposomal CP lasted an average of 4,5 ± 1,8 months, the duration of overall survival in the study group was more than in the control group to 2,06 months. In terms of systemic toxicity liposome CP not exceed the free form of CP. **Conclusions:** liposome form of CP may be recommended in resistant tumors and in recurrent OC, especially in patients who have already received a significant number of courses of chemotherapy.

Key words: ovarian cancer, cisplatin, liposomal cisplatin, efficacy, toxicity.

Адреса для листування:

Півнюк В.М.

03022, Київ, вул. Васильківська, 45

Інститут експериментальної патології, онкології та радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України

E-mail: mykhailo.nosko@gmail.com