

НОВЫЕ СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ РАКЕ ЯИЧНИКОВ

Ангела Й. Зибарт, Роналд Д. Алварез

Отделение гинекологической онкологии, Университет штата Алабама в Бирмингеме, США

В статье представлены современные стратегии лечения рака яичников, направленные на усовершенствование цитотоксической химиотерапии путем изменения дозы, способа и времени введения лекарственных препаратов, обобщены методы целенаправленного воздействия, включая находящиеся в разработке новые молекулы, на основные пути опухолевого генеза: ангиогенез и метаболизм опухоли.

Ключевые слова: рак яичников, химиотерапия, ингибитор PARP, ангиогенез, иммунотерапия, молекулярная терапия.

AN UPDATE ON TREATMENT STRATEGIES AND CLINICAL RESEARCH IN OVARIAN CANCER

Angela I. Ziebarth, M.D., Ronald D. Alvarez, M.D.

The Division of Gynecologic Oncology. The University of Alabama at Birmingham

The article reviews the current treatment strategies for ovarian cancer, directed at the improvement of cytotoxic chemotherapy by changing route, dose, and timing of medication. It also summarizes methods of the therapies, including developing new molecules, targeted on the major tumorigenesis pathways: angiogenesis and tumor metabolism.

Key words: ovarian cancer, intraperitoneal chemotherapy, PARP inhibitor, angiogenesis, immunotherapy, molecular therapies

Рак яичников — злокачественное новообразование женских половых органов, характеризующееся самыми высокими показателями летальности. Традиционные методы лечения — оперативное вмешательство и цитотоксическая химиотерапия. Однако новые принципы химиотерапии и разработка индивидуальных подходов к лечению позволяют говорить о перспективах улучшения результатов терапии больных раком яичников. В статье рассматриваются последние достижения в цитотоксической химиотерапии рака яичников, а также в разработке новых препаратов, направленных на основные пути опухолевого генеза, включая ангиогенез, ингибирование PARP и антифолатные препараты.

Альтернативные пути цитотоксической химиотерапии

Стандартный метод лечения рака яичников — циторедуктивная операция и шесть курсов химиотерапии с включением карбоплатина/таксанов. В последнее время для увеличения выживаемости все больше внимания стало уделяться альтернативным путям введения и дозам химиотерапевтических препаратов. В настоящее время внутрибрю-

шинная химиотерапия, а также уплотненные режимы введения таксанов (режим dose-dense) обоснованно имеют высокую (1-я степень) категорию доказательности, свидетельствующую об улучшении результатов терапии при использовании этих подходов в лечении.

Внутрибрюшинная химиотерапия

В 2006 г. Armstrong с соавт. опубликовали результаты исследования GOG 172 [1]. В этом исследовании было рандомизировано более 400 пациентов с III стадией рака яичников или первичным раком брюшины после циторедуктивной операции оптимального объема. Режим лечения включал в/в введение паклитаксела (135 мг/м²) в первый день с последующим в/в введением цисплатина (75 мг/м²) во второй день или в/в введение паклитаксела (135 мг/м²) в первый день, внутрибрюшинное (в/б) введение цисплатина (100 мг/м²) во второй день и в/б введение паклитаксела (60 мг/м²) на восьмой день. Обе группы получили шесть курсов химиотерапии в трехнедельном режиме.

Системная токсичность третьей и четвертой степени, включая гематологические, желудочно-кишечные, метаболические и неврологические

осложнения, в группе в/б терапии наблюдалась значительно чаще, чем в группе в/в терапии. В связи с развитием этих осложнений лишь 42% пациентов из группы больных, получавших в/б терапию, завершили весь объем (шесть курсов) запланированного лечения. Несмотря на это, медиана ВВП в группах больных, получавших в/в терапию и в/б терапию, существенно различалась и составила 18,3 и 23,8 месяца соответственно ($p=0,05$).

Общая выживаемость (ОВ) в группах больных, получавших в/в терапию и в/б терапию, также существенно различалась и составила 49,7 и 65,6 месяца соответственно ($P=0,03$). И несмотря на то, что качество жизни пациентов оказалось значительно хуже перед четвертым курсом лечения и через три-шесть недель после лечения в группе больных, получавших в/б терапию, качество жизни в обеих сравниваемых группах больных через один год после завершения лечения существенно не различалось [1]. Для снижения токсичности лекарственной терапии было предложено несколько модификаций схемы в/б терапии, и в продолжающихся в настоящее время исследованиях GOG изучается несколько режимов дозирования препаратов для в/б введения. Тем не менее, на основании результатов, полученных в исследовании GOG 172 и двух предыдущих исследованиях GOG, в/б химиотерапия представляет собой наиболее эффективный метод лечения пациентов с распространенной стадией рака яичников после циторедуктивной операции в оптимальном объеме.

Уплотненный режим введения и паклитаксела (режим «dose-dense»)

Крупное рандомизированное, контролируемое исследование, проведенное Японской группой гинекологической онкологии, предоставило результаты высокой (первая степень) значимости, свидетельствующие о пользе применения уплотненной схемы введения паклитаксела в сочетании с карбоплатином в терапии первой линии рака яичников [2]. В этом рандомизированном контролируемом исследовании, включившем более 600 пациентов с эпителиальными злокачественными опухолями яичников II–IV стадии, половине из которых была выполнена первичная циторедуктивная операция в оптимальном объеме, все пациенты были рандомизированы в группу получения шести курсов в/в химиотерапии паклитакселом (180 мг/м^2) в течение трех часов в комбинации с в/в введением карбоплатина ($\text{AUC } 6 \text{ мг/мл в/в}$) каждые три недели (стандартная схема) либо в группу уплотненного режима в/в вве-

дения паклитаксела (80 мг/м^2) в течение трех часов в первый, восьмой и 15-й дни в комбинации с в/в введением карбоплатина ($\text{AUC } 6$) в первый день каждые три недели (уплотненная схема).

Медиана ВВП в группе лечения по уплотненной схеме (28 месяцев) оказалась приблизительно на 11 месяцев больше, чем в группе стандартного лечения (17,2 месяца, $p=0,0015$). ОВ через три года оказалась также выше в группе с уплотненной схемой лечения (72,1%), чем в группе стандартной терапии (65,1%; ОР 0,75; 0,57–0,98; $p=0,03$). Нейтропения и анемия чаще отмечались у пациентов, получавших лечение по уплотненной схеме. Частота других нежелательных явлений оказалась сходной в обеих группах [2]. Цель продолжающихся исследований GOG — определить, будут ли иметь схемы с уплотненными режимами введения таксанов преимущество перед схемами со стандартными дозами таксанов или различными режимами в/б химиотерапии.

Неoadъювантная химиотерапия

В недавно проведенном исследовании третьей фазы EORTC/NCIC было показано, что у пациентов с первичным раком брюшины и яичников неoadъювантная химиотерапия с выполнением промежуточной циторедуктивной операции может быть так же эффективна, как и проведение химиотерапии после нее [3]. Этот метод лечения сопровождается меньшей частотой хирургических осложнений и может быть рекомендован пациентам с первично неоперабельной опухолью или тем, у кого распространенность опухолевого процесса (метастазы в воротах печени, паренхима печени или легкие) не позволяет выполнить на первом этапе оптимальную циторедуктивную операцию. Обычно перед промежуточной циторедуктивной операцией проводят три курса стандартной химиотерапии с последующим проведением аналогичных трех курсов в послеоперационном периоде.

Антиангиогенные препараты: ингибирование VEGF

Обоснование и доклинические исследования

Есть обоснование того, почему целевое воздействие на ангиогенез — перспективное направление таргетной терапии рака. Всем солидным опухолям требуется широко развитая сосудистая сеть для обеспечения роста и метастазирования опухоли, поэтому ингибиторы VEGF могут обладать активностью в лечении большого спектра злокачественных

новообразований. Поскольку первичной мишенью являются нормальные эндотелиальные клетки, а не генетически нестабильные и гетерогенные опухолевые клетки, существуют предпосылки того, что резистентность к ним будет развиваться нечасто. И наконец, выраженный ангиогенез отмечается только у взрослых людей во время заживления ран, поэтому побочные эффекты будут легкими и узкого спектра. Один из основных медиаторов опухолевого ангиогенеза — фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). При раке яичников высокая плотность микрососудов, экспрессия внутриопухолевого VEGF и рецептора VEGF (VEGFR) коррелировали с плохим прогнозом, что косвенно свидетельствует о том, что ангиогенез следует рассматривать в качестве терапевтической мишени [4].

Клинические исследования бевацизумаба

Бевацизумаб, гуманизированное моноклональное антитело к VEGF, активно изучался в терапии многих солидных опухолей, включая рак яичников. Ряд исследований III фазы, изучавших бевацизумаб, продемонстрировали эффективность препарата у пациентов с впервые диагностированным и рецидивирующим раком яичников (табл. 1).

В исследовании GOG 218 было рандомизировано 1873 пациента с впервые диагностированным

раком яичников III или IV стадией заболевания, большинству из которых была выполнена первичная циторедуктивная операция для максимального уменьшения объема опухоли. Режим лечения включал шесть курсов химиотерапии с включением карбоплатина (AUC 6) и паклитаксела (175 мг/м²) (контрольная группа), или химиотерапии в комбинации с бевацизумабом (15 мг/кг один раз в три недели со второго по шестой курсы), или химиотерапии с бевацизумабом в аналогичном режиме) с последующим продолжением терапии бевацизумабом в монорежиме в течение 15 курсов.

По результатам лечения увеличение ВВП было отмечено у пациентов, получавших химиотерапию в комбинации с бевацизумабом с последующей поддерживающей терапией бевацизумабом по сравнению с контрольной группой (ВВП 14,1 месяца по сравнению с 10,3 месяца, 95%-ный ДИ 0,513, 0,773, ОР 0,717, p<0,0001). Значимых различий во ВВП между пациентами, получавшими лечение бевацизумабом без поддерживающей терапии, и контрольной группой выявлено не было. К настоящему времени значимых различий в общей выживаемости между группами лечения не выявлено. Нежелательные явления, связанные с введением бевацизумаба (гипертензия; перфорация полых органов желудочно-кишечного тракта),

Таблица 1

Группы лечения, выживаемость без прогрессирования (ВВП) и общая выживаемость в исследованиях III фазы с применением бевацизумаба при распространенном или рецидивирующем раке яичников

Ингибирование VEGFR: исследования бевацизумаба III фазы			
Распространенный рак яичников (с субоптимальным уменьшением объема опухоли >50%), n=1,873 ⁵	6 курсов карбоплатин (AUC 6) + паклитаксел (175 мг/м ²)	ВВП=10,3	ОВ=39,3
	6 курсов карбоплатин (AUC 6) + паклитаксел (175 мг/м ²) в сочетании с бевацизумабом (7,5 мг/кг к. 21 день) в курсы со 2-го по 6-й	ВВП=11,2	ОВ=38,7
	6 курсов карбоплатин (AUC 6) + паклитаксел (175 мг/м ²) в сочетании с бевацизумабом (7,5 мг/кг 1 раз в 3 недели) в курсы со 2-го по 6-й с дополнительной поддерживающей терапией бевацизумабом в течение 15 курсов	ВВП=14,1*	ОВ=39,7
(ICON7): рак яичников I стадии 3-й степени злокачественности — IV стадии (с оптимальным уменьшением опухолевой массы >50%), n=1,5286	6 курсов карбоплатин (AUC 6) + паклитаксел (175 мг/м ²)	ВВП = 17,4 месяца	ОВ = результаты еще не обработаны
	6 курсов карбоплатин (AUC 6) + паклитаксел (175 мг/м ²) в сочетании с бевацизумабом (7,5 мг/кг 1 раз в 3 недели) в курсы со 2-го по 6-й с дополнительной поддерживающей терапией бевацизумабом в течение 12 месяцев	ВВП = 19,8* месяца	
OCEANS: рецидивирующий чувствительный к препаратам платины рак яичников, n=4847	6 курсов карбоплатин (AUC 4) в сочетании с гемцитабином 1000 мг/м ² в 1-й и 8-й дни	ВВП = 8,4 месяца	ОВ = результаты еще не обработаны
	6 курсов карбоплатин (AUC 4) в сочетании с гемцитабином 1000 мг/м ² в 1-й и 8-й дни с поддерживающей терапией бевацизумабом (7,5 мг/кг каждые 3 недели) вплоть до прогрессирования заболевания	ВВП = 12,4* месяца	

* Значимый результат при сравнении с контролем.

Опухоли придатков матки

отмечались чаще у пациентов, получавших лечение бевацизумабом, однако их общая частота оказалась низкой (<3%) [5].

В исследовании III фазы ICON 7 было рандомизировано 1528 больных раком яичников III–IV стадии, большинству из которых были выполнены хирургические вмешательства по удалению первичной опухоли в оптимальном объеме. Режим лечения включал только стандартную химиотерапию паклитакселом и карбоплатином или химиотерапию в комбинации с сопутствующей (два-шесть курсов) и поддерживающей терапией бевацизумабом в сниженной дозе (7,5 мг/кг) каждые три недели в течение 12 месяцев. Добавление бевацизумаба привело к значительному увеличению ВБП (42 месяца по сравнению с 24,1 месяца, $p=0,04$). Проведенный подгрупповой анализ у пациентов высокого риска, перенесших операцию в субоптимальном объеме и имеющих III или IV стадии заболевания, продемонстрировал увеличение ВБП при добавлении бевацизумаба. ВБП через 42 месяца составила 14,5 месяца при стандартной терапии по сравнению с 18,1 месяца при добавлении бевацизумаба. Данные по медиане выживаемости всех принявших участие в исследовании пациентов еще не представлены [6].

В недавно проведенном исследовании OCEANs изучалась эффективность бевацизумаба в комби-

нации с химиотерапией у пациентов с платиночувствительным рецидивом рака яичников. В это исследование рандомизировали около 500 пациентов. Режим лечения включал: получение только терапии карбоплатином (AUC 4) и гемцитабином (1000 мг/м²) в первый и восьмой дни каждые 21 день в течение шести курсов или получение карбоплатина, гемцитабина и бевацизумаба (15 мг/кг) каждые 21 день в течение шести курсов с последующей терапией бевацизумабом (в той же дозе) каждые 21 день вплоть до прогрессирования заболевания. У пациентов, получавших поддерживающее лечение бевацизумабом, отмечалось значительное увеличение ВБП по сравнению с контрольной группой (12,4 месяца по сравнению с 8,4 месяца, ОР 0,484, 95%-ный ДИ 0,288–0,605, $p<0,01$). Данные по общей выживаемости еще не представлены [7].

Другие антиангиогенные препараты

Ряд других пероральных ингибиторов — малых молекул был создан для целенаправленного воздействия на опухолевый ангиогенез (табл. 2). Среди них у больных раком яичников изучены сунитиниб и сорафениб (мишенями которых являются VEGFR и PDGFR), а также цедираниб, пазопаниб и BIBF 1120 (мишенями которых являются VEGFR, PDGFR и FGFR) [5].

Таблица 2

ВБП, ОВ и нежелательные явления, продемонстрированные в исследованиях II фазы с применением ангиогенных препаратов, направленно воздействующих на VEGFR, PDGFR, FGFR, включая сорафениб, сунитиниб, цедираниб, пазопаниб и BIBF1120

Ингибирование VEGFR и PDGFR: исследования II фазы			
Сорафениб 8	Персистирующее/рецидивирующее заболевание после 1–2 линий химиотерапии;	24% без прогрессирования заболевания в течение 6 месяцев	Сыпь (10%), ладонно-подошвенный синдром (14%), ЖК (4%), сердечно-сосудистые (3%) и легочные (3%) проявления
Сунитиниб 9	Рецидив заболевания после 1–2 линий химиотерапии;	Медиана ВБП: 4,1 месяца	Гипертензия (56%), диарея (50%) утомляемость (86%), анорексия (50%)
VEGFR, PDGFR, FGFR: исследования II фазы			
Цедираниб 10	Рецидив заболевания после 2 линий химиотерапии;	Медиана ВБП: 5,2 месяца; Медиана ОВ: не достигнута	Гипертензия (46%), утомляемость (24%), диарея (13%)
Пазопаниб 11	Рецидив заболевания после полного ответа на терапию I линии с включением препаратов платины при проведении 1–2 предшествующих линий химиотерапии	Медиана ВБП, 29 дней; Медиана продолжительности ответа, 113 дней	Повышение уровня АЛТ (19%), утомляемость (11%), повышение уровня ГГТ (11%) и диарея (8%)
BIBF 11205	Рецидив заболевания при наличии ответа на последний курс химиотерапии >2-й линии;	36-недельная ВБП, 14,3% в сравнении с 5% в группе плацебо	Повышение уровня ГГТ (44%), повышение уровня АЛТ (37%), повышение уровня АСТ (14%) и диарея (9%)

В открытом исследовании II фазы сорафениб в дозе 400 мг принимался перорально два раза в сутки больными рецидивирующим раком яичников, ранее получившими один или две линии химиотерапии. В этом исследовании у 3,4% пациентов был зафиксирован частичный ответ и у 27% — стабилизация заболевания [8]. Исследования по оценке сунитиниба продемонстрировали аналогичную частоту ответа [9].

Цедираниб, пазопаниб и BIBF 1120 — ингибиторы тирозинкиназы (ИТК), целенаправленно воздействующие на VEGFR, PDGFR и FGFR. Цедираниб изучали в исследованиях II фазы с участием больных рецидивирующим раком яичников. По результатам этих исследований частичный ответ был достигнут у 17% пациентов, которые ранее получали большое число препаратов [10]. Пазопаниб в дозе 800 мг/м² изучали в монорежиме у больных раком яичников с высоким уровнем СА-125, после нормализации СА-125 при химиотерапии первой линии у 31% пациентов на фоне лечения наблюдалось снижение СА-125 на 50% и более [11]. Кроме того, проводится исследование III фазы поддерживающей терапии пазопанибом у женщин с распространенным раком яичников, которые достигли полного или частичного клинического ответа после химиотерапии первой линии с включением препаратов платины (OVAR 16, NCT00866697).

BIBF 1120 изучали в рандомизированном, контролируемом исследовании II фазы у больных с рецидивом рака яичников. Пациенты получали препарат в дозе 250 мг два раза в сутки в течение девяти месяцев. При анализе на 36-й неделе лечения ВБП составила 14,3% у пациентов, получавших BIBF 1120, и 5% у пациентов, получавших плацебо: это свидетельствует о том, что поддерживающая терапия препаратом BIBF 1120 может снизить риск прогрессирования заболевания у пациентов с рецидивирующим раком яичников [5]. Проводится также исследование III фазы по изучению применения BIBF 1120 в комбинации с карбоплатином и паклитакселом у пациентов с распространенным раком яичников.

Ангиопоэтин также участвует в опухолевом ангиогенезе и является мишенью для терапевтического воздействия. AMG 386 представляет собой телопептид, на 50% ингибирующий ангиопоэтин, который недавно изучался в рандомизированном исследовании II фазы у пациентов с рецидивирующим раком яичников. AMG 386 (10 мг/кг) при применении в комбинации с еженедельным введением паклитаксела в низких дозах увеличивает ВБП

в большей мере, чем у пациентов, получающих монотерапию паклитакселом (7,2 месяца по сравнению с 4,6 месяца, $p=0,23$) [12]. В стадии разработки находится исследование по изучению применения AMG 386 в комбинации с химиотерапией у пациентов с впервые диагностированным распространенным раком яичников.

К сожалению, есть ряд неразрешенных вопросов в терапии антиагиогенными препаратами. Большое число медиаторов ангиогенеза может способствовать развитию компенсаторных механизмов, снижающих эффективность препаратов. По этой причине для получения максимального эффекта от лечения может потребоваться комбинация из нескольких медиаторов [5]. Кроме того, трудно уравновесить высокую стоимость биологической терапии, с одной стороны, и то увеличение ВБП, которое она дает, без улучшения общей выживаемости — с другой.

Ингибиторы PARP (рецепторы активаторов пролиферации пероксисом)

Обоснование и доклинические исследования

Около 10–15% больных раком яичников имеют генетическую предрасположенность к этому заболеванию. В 1990 г. было доказано, что мутация в генах *BRCA1* и *BRCA2* ведет к возникновению наследственных форм рака молочной железы. У женщин — носительниц гетерозиготных мутаций в генах *BRCA1* или 2 риск развития рака яичников значительно выше (40% и 18% соответственно). Инактивация генов путем метилирования также способствует потере функциональной активности гена *BRCA*, и термин «*BRCAness*» означает, что многие гены, задействованные в этом процессе, могут быть подвержены аналогичному риску [13].

Белки *BRCA1* и *BRCA2* необходимы для эффективной репарации двухцепочечных разрывов ДНК путем гомологичной рекомбинации (ГР). (АДФ-рибоза) полимеразы — это фермент, который восстанавливает одноцепочечные разрывы ДНК в процессе, называемом эксцизионной репарацией (ЭР) [14, 4]. При длительной инактивации PARP накапливаются поврежденные основания, и репликация ДНК прекращается, в конечном счете приводя к двухцепочечным разрывам ДНК, которые в норме должны подвергаться репарации путем ГР. Однако в клетках с мутацией *BRCA* репарация прекращается и индуцируется апоптоз (рис. 1а).

Опухоли придатков матки

Недавно в рамках Проекта расшифровки генома рака было выявлено, что у 22% женщин со спорадическими опухолями яичников были спонтанные мутации в генах *BRCA 1* и 2 (рис. 1б) [15]. Однако до 50% женщин со спорадическим раком яичников имеют нарушение ГР в связи с дефектами звеньев механизма ГР, включая метилирование промотора *BRCA1*, амплификацию *EMSY* или мутацию *MRE11*. Эти два варианта спорадических опухолей, названные «*BRCA*-подобными», могут быть предикторами ответа на терапию ингибиторами *PARP*.

Клинические исследования

Одно из первых клинических исследований по изучению олапариба было проведено у больных раком яичников, молочной или предстательной железы, получавших по поводу заболевания предшествующее лечение и являющихся носителями мутации в генах *BRCA*. Из 60 пациенток, участвовавших в исследовании, 22 — носители данной мутации, и у одной был генетически подтвержденный наследственный *BRCA*-ассоциированный рак. Доза олапа-

риба была эскалирована с 10 мг в сутки до 600 мг два раза в сутки в течение длительного времени. Лечение хорошо переносилось. Объективный ответ был отмечен только у носителей мутации [16].

Вскоре после этого было проведено международное исследование 2-й фазы у больных с измеряемым рецидивом рака яичников и мутацией *BRCA1* или *BRCA2*. Длительная терапия олапарибом проводилась в дозе 400 мг два раза в сутки перорально (n=33) или в дозе 100 мг (редуцированная доза) перорально два раза в сутки (n=24). Объективный ответ был получен у 11 из 33 пациенток (33%) в первой группе и у 3 из 24 (13%) пациенток, получавших лечение в редуцированной дозе. Наиболее частыми побочными явлениями были тошнота, анемия и утомляемость, хотя нежелательные явления III–IV-й степени наблюдались редко [17].

В более крупном исследовании II фазы олапариб изучали в поддерживающей терапии у 136 пациенток с платиночувствительным серозным раком яичников высокой степени злокачественности, которые получили две и более линии химиотерапии

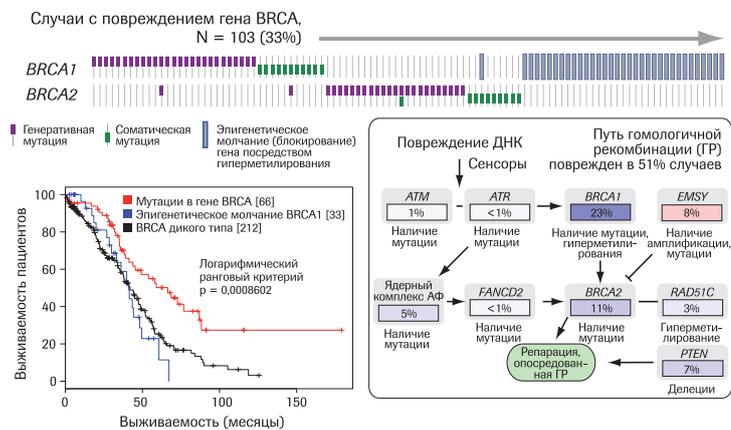
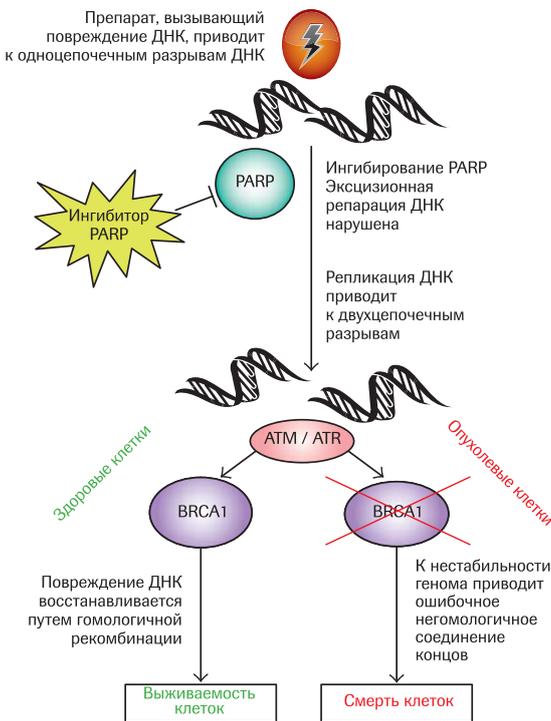


Рис. 1.

а) Ингибирование *PARP* предотвращает соответствующую эксцизионную репарацию. В нормальных клетках репарация поврежденной ДНК еще способна осуществляться путем гомологичной рекомбинации, однако в клетках с мутацией *BRCA* путь гомологичной репарации также повреждается, включая клеточную смерть.

б) Проект расшифровки генома рака продемонстрировал, что в 51% спорадических опухолей яичника повреждена гомологичная рекомбинация, и при раке яичника с эпигенетическим молчанием гена *BRCA1* отмечаются более плохие исходы (из материалов Konstantinopoulos с соавт. [13] и Hagemann с соавт. [15], рисунок использован с разрешения).

с включением препаратов платины и достигли полного или частичного ответа на последнем режиме. Медиана времени до прогрессирования у пациенток, получавших олапариб, была значительно больше, чем у пациенток, получавших плацебо (8,3 месяца по сравнению с 3,7 месяца, ОР 0,35, $p < 0,01$). Нежелательные явления были аналогичны таковым, наблюдаемым в предыдущих клинических исследованиях. Несмотря на то, что у 23% пациенток в группе больных, получавших олапариб, были отсрочки введения препарата или редукция дозы, лишь у 2,2% из них были зарегистрированы нежелательные явления, которые привели к прекращению лечения [18].

Целью других исследований было расширение показаний к применению ингибиторов PARP у пациенток с мутациями *BRCA* в репродуктивных клетках для включения пациенток со спорадическими опухолями, экспрессирующими генотипы или фенотипы *BRCA*. В проведенное недавно исследование I фазы были включены 39 онкологических больных, имевших мутации *BRCA* как в репродуктивных, так и в соматических клетках, которые получали терапию ингибитором PARP МК-4827

в высоких дозах до максимальной дозы 210 мг в день с последующим лечением в поддерживающем режиме. Препарат хорошо переносился, при этом самыми частыми нежелательными явлениями 1/2-й степени были тошнота и миелосупрессия. Дозолимитирующие нежелательные явления были отмечены лишь у трех пациенток и включали утомляемость, пневмонию и анорексию. В заключение авторы отметили, что лечение хорошо переносилось и что исследуемый препарат продемонстрировал выраженную противоопухолевую активность как у пациенток со спорадическими опухолями, так и с дефицитом *BRCA* [14].

Таким образом, ингибирование PARP — перспективное терапевтическое направление в лечении рака яичников, и в настоящее время на стадии разработки находятся клинические исследования III фазы по изучению ингибиторов PARP в комбинации со стандартной химиотерапией и в качестве поддерживающей терапии. Эти препараты позволяют достичь большего результата как у больных раком яичников с мутациями в гене *BRCA*, так и у больных спорадическим раком яичников с нарушением механизмов гомологичной репарации.

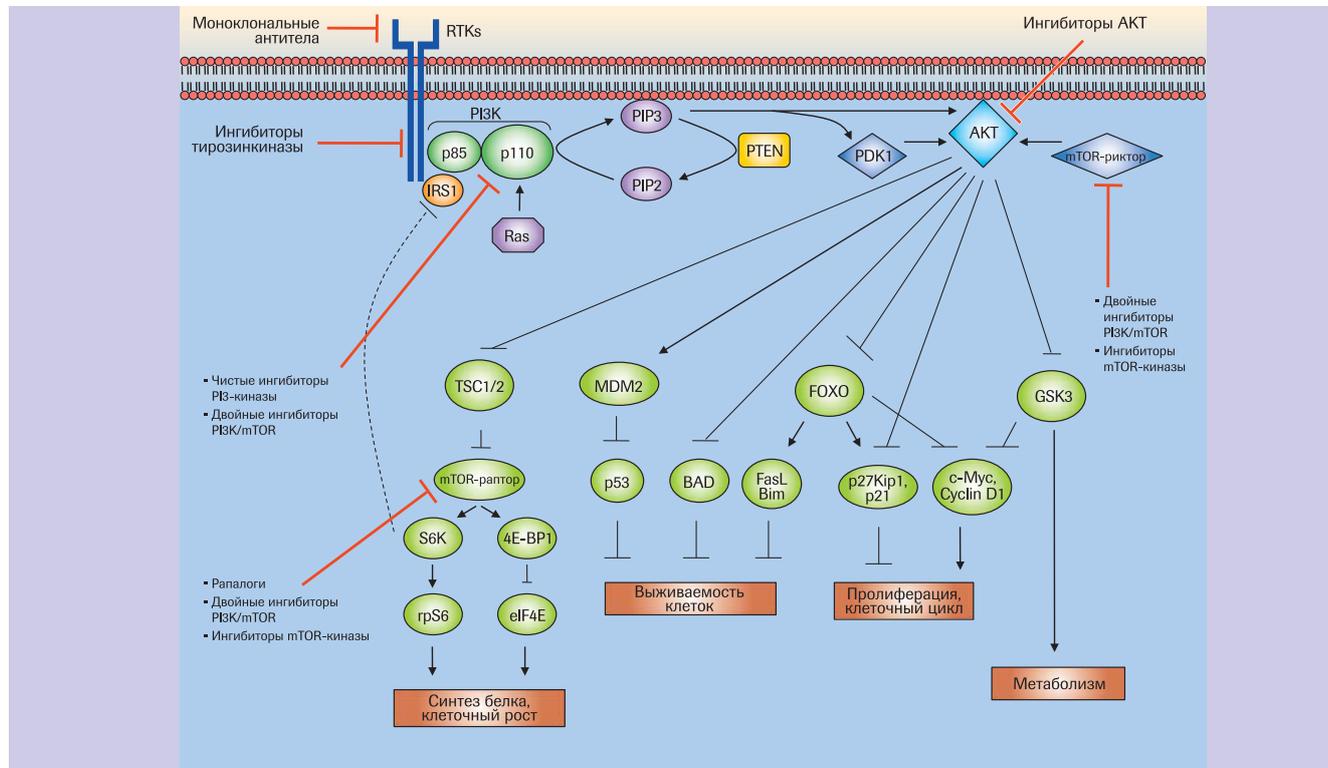


Рис. 2. Сигнальный путь PI3K/Akt/mTOR влияет на многие компоненты жизни и роста клеток. Интенсивно изучался вопрос, каким образом изменение этого пути может ингибировать рост опухоли. Фармакологическое ингибирование изучалось в различных точках этого сигнального пути, как показано красными символами (из материалов Markman с соавт. [21], рисунок использован с разрешения).

Препараты, направленные против рецептора фолиевой кислоты

Обоснование и доклинические исследования

Рецептор фолиевой кислоты альфа (бF α) — это мембранно-связанный белок, обеспечивающий доставку в клетки фолиевой кислоты, экспрессия которого повышена во многих опухолях, включая рак молочной железы, эндометрия и яичников. При раке яичников уровень бF α повышен приблизительно у 90% больных со злокачественными эпителиальными опухолями яичников и коррелирует со стадией и степенью дифференцировки опухоли.

Фарлетузумаб (MOrAb-003) представляет собой гуманизированное моноклональное антитело к бF α , которое индуцирует антителозависимую и комплементопосредованную цитотоксичность в клетках опухоли яичников с избыточной экспрессией бF α . В доклинических исследованиях он вызывал антителозависимую и комплементзависимую цитотоксичность *in vitro* и ингибировал рост ксенотрансплантатов рака яичников SKOV3 у бестимусных мышей. EC145 — это конъюгат алкалоида барвинка с фолиевой кислотой, который связывается с бF α и который также продемонстрировал выраженный противоопухолевый эффект.

Клинические исследования

Фарлетузумаб изучался в исследовании II фазы у пациентов с рецидивирующим платиночувствительным раком яичников (n=54). В этом исследовании сравнивался режим еженедельного введения фарлетузумаба с введением фарлетузумаба в комбинации с карбоплатином и таксаном каждые три недели в течение шести курсов с последующей поддерживающей терапией фарлетузумабом. Фарлетузумаб хорошо переносился в обеих группах лечения. Предварительные результаты свидетельствовали о том, что из 44 оцененных пациенток, получавших комбинированную терапию, у 89% достигнута нормализация уровня СА-125. У 21% пациенток, получавших комбинированную терапию, длительность второго бесплатинового интервала оказалась такой же или больше, чем первого. Особенно обнадеживающие результаты были получены у пациенток с рецидивом, возникшим в течение 12 месяцев после окончания терапии первой линии [19]. Позже было проведено более крупное многоцентровое, рандомизированное исследование по изучению двух режимов дозирования фарлетузумаба в комбинации с химиотерапией карбоплатином/таксаном.

EC145 также изучался в клинических исследованиях у больных с рецидивирующим платинорезистентным раком яичников. В исследовании II фазы по изучению применения препарата EC145 в сочетании с пегилированным липосомальным доксорубицином (ПЛД) по сравнению с монотерапией ПЛД у пациенток с платинорезистентным раком яичников было показано, что введение EC145 в сочетании с ПЛД сопровождалось статистически значимым увеличением ВВП по сравнению с монотерапией ПЛД (21,7 месяца по сравнению с 11,7 месяца, ОР 0,626, p=0,031). У пациенток, опухоли которых постоянно экспрессировали рецептор фолиевой кислоты, определяемый при помощи EC20 — препарата, предназначенного для визуализации рецептора фолиевой кислоты, увеличение ВВП оказалось даже более значимым (24 месяца по сравнению с 6,6 месяца, ОР 0,381, p=0,018) [20]. Терапия, направленная на рецептор фолиевой кислоты, продолжает активно изучаться, а полученные к настоящему времени в клинических исследованиях результаты весьма многообещающие.

Направленное воздействие на сигнальные пути PI3K/Akt/mTOR

Обоснование и доклинические исследования

Сигнальная цепочка PI3K/Akt/mTOR опосредует клеточную пролиферацию, рост и апоптоз. Активация PI3-киназы присутствует приблизительно в 68% опухолей яичника. Ингибирование сигнального пути PI3K/AKT — перспективный метод лечения рака яичников в будущем, и сегодня в стадии разработки находится несколько препаратов, включая рапалоги, чистые и двойные ингибиторы mTOR, ингибиторы mTOR-киназы и ингибиторы AKT.

Ингибиторы AKT

AKT — это медиатор пути PI3-киназы, который активирует mTOR и инактивирует ингибиторы клеточного цикла, одновременно разрушая p53, в конечном итоге приводя к увеличению жизненного цикла клетки. Самое перспективное соединение в первом классе препаратов — Перифозин, который блокирует передачу сигнала и в настоящее время изучается в клиническом исследовании I фазы совместно с доцетакселом у пациенток с рецидивирующим раком яичников [21].

Ингибиторы рапалога mTOR

Аналоги рапамицина (рапалоги) связывают FKBP12-связывающий белок, который взаимодей-

ствуется с комплексом mTORC1 и ингибирует сигнальную цепочку. CCI-779 (темсиролимус) это рапалог, который показал перспективные результаты лечения ряда злокачественных опухолей [21]. Этот препарат изучается в двух клинических исследованиях II фазы: одном, спонсируемом GOG (GOG 0268), у пациенток со светлоклеточным раком яичников, и другом, спонсируемом Греческой объединенной онкологической группой, у пациенток с рецидивирующим раком яичников. Эверолимус — другой рапалог, который был одобрен FDA для применения у пациентов с прогрессирующими нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы, также изучался при раке яичников в комбинации со стандартной цитотоксической химиотерапией [21].

Ингибиторы инсулиноподобного фактора роста

Обоснование и доклинические исследования

Инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF1) играет большую роль в росте, трансформации и дифференцировке клеток. Также он обладает значительным антиапоптотическим эффектом. Рак яичников характеризуется высоким уровнем экспрессии IGF 1 и 2, которая коррелирует с уровнем (степенью) прогрессирования заболевания. В доклинических исследованиях клетки рака яичников, на которые воздействовали препаратом-ингибитором рецептора IGF1, оказывались чувствительными к цисплатину. Аналогичным образом при ингибировании IGF2 повышалась чувствительность клеток рака яичников, резистентных к терапии таксанами.

Клинические исследования

AMG 479 представляет собой моноклональное антитело, направленное против рецептора IGF1. В исследовании I фазы при применении AMG 479 наиболее частыми нежелательными явлениями были утомляемость, тромбоцитопения, лихорадка, сыпь, озноб и анорексия [22]. После этого препарат стали активно изучать в исследованиях II фазы при таких злокачественных новообразованиях, как колоректальный рак, рак поджелудочной железы и саркома Юинга. В настоящее время AMG 479 изучают в исследованиях II фазы в качестве терапии второй линии у пациенток с рецидивирующим раком яичников, чувствительным к препаратам платины (NCT00718523), и в качестве адъювантной терапии первой линии у больных раком яичников после оптимальной циторедуктивной операции (NCT00718523).

Заключение

В следующем десятилетии дальнейшее понимание биологии и механизмов химиорезистентности рака яичников позволят нашим принципам лечения перейти от эмпирической цитотоксической химиотерапии к более индивидуализированному лечению. В статье рассматривались стратегии лечения, используемые для усовершенствования цитотоксической химиотерапии путем изменения способа введения, дозы и времени введения лекарственных препаратов. В ней также обобщены методы целенаправленного воздействия на ангиогенез и метаболизм опухоли. Эти стратегии перспективны и продолжат развиваться в будущем.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Armstrong D.K., Bundy B., Wenzel L., et al.* Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med.* Jan 5 2006;354(1):34–43.
2. *Katsumata N., Yasuda M., Takahashi F., et al.* Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* Oct 17 2009;374(9698):1331–1338.
3. *Vergote I., Trope C.G., Amant F., et al.* Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIc or IV ovarian cancer. *N Engl J Med.* Sep 2 2010;363(10):943–953.
4. *Hollingsworth H.C., Kohn E.C., Steinberg S.M., Rothenberg M.L., Merino M.J.* Tumor angiogenesis in advanced stage ovarian carcinoma. *Am J Pathol.* Jul 1995;147(1):33–41.
5. *Burger R.A., Brady M.F., Bookman M.A., et al.* Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med.* Dec 29 2011;365(26):2473–2483.
6. *Perren T.J., Swart A.M., Pfisterer J., et al.* A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med.* Dec 29 2011;365(26):2484–2496.
7. *Aghajanian M.* Oar, double-blinded, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. Paper presented at: ASCO Annual Meeting; June 3–7, 2011; Chicago, IL. Abstract LBA5007.

8. *Matei D., Sill M.W., Lankes H.A., et al.* Activity of sorafenib in recurrent ovarian cancer and primary peritoneal carcinomatosis: a gynecologic oncology group trial. *J Clin Oncol.* Jan 1 2011;29(1):69–75.
9. *Biagi J.J., Oza A.M., Chalchal H.I., et al.* A phase II study of sunitinib in patients with recurrent epithelial ovarian and primary peritoneal carcinoma: an NCIC Clinical Trials Group Study. *Ann Oncol.* Feb 2011;22(2):335–340.
10. *Matulonis U.A., Berlin S., Ivy P., et al.* Cediranib, an oral inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor kinases, is an active drug in recurrent epithelial ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancer. *J Clin Oncol.* Nov 20 2009;27(33):5601–5606.
11. *Friedlander M., Hancock K.C., Rischin D., et al.* A Phase II, open-label study evaluating pazopanib in patients with recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* Oct 2010;119(1):32–37.
12. *Karlan B.R.,* double-blind, placebo-controlled phase II study of AMG 386 combined with weekly paclitaxel in patients (pts) with recurrent ovarian carcinoma. Paper presented at: ASCO Annual Meeting; June 3–7, 2010; Chicago, IL. Abstract 5000.
13. *Konstantinopoulos P.A., Spentzos D., Karlan B.Y., et al.* Gene expression profile of BRCAness that correlates with responsiveness to chemotherapy and with outcome in patients with epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol.* Aug 1 2010;28(22):3555–3561.
14. *Sandhu S.* First-in-human trial of a poly polymerase inhibitor MK-4827 in advanced cancer patients with antitumor activity in BRCA-deficient and sporadic ovarian cancers. . ASCO Annual Meeting, June 3–7, 2010. Chicago, IL. Abstract 3001.
15. *Hagemann A.R., Cadungog M., Hagemann I.S., et al.* Tissue-based immune monitoring I: tumor core needle biopsies allow in-depth interrogation of the tumor microenvironment. *Cancer Biol Ther.* Aug 15 2011;12(4):357–366.
16. *Fong P.C., Boss D.S., Yap T.A., et al.* Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *N Engl J Med.* Jul 9 2009;361(2):123–134.
17. *Audeh M.W., Carmichael J., Penson R.T., et al.* Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet.* Jul 24 2010;376(9737):245–251.
18. *Lederman J.* Phase II randomized placebo-controlled study of olaparib in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer. ASCO Annual Meeting, June 3–7, 2011. Chicago, IL. Abstract 5003.
19. *White A.* Efficacy and safety of farletuzumab, a humanized monoclonal antibody to folate receptor alpha, in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer subjects: Final data from a multicenter phase II study. . Paper presented at: ASCO Annual Meeting; June 3–7, 2010. Chicago, IL. Abstract 5001.
20. *Naumann W.* PRECEDENT: A randomized phase II trial comparing EC145 and pegylated liposomal doxorubicin (PLD) in combination, versus PLD alone, in subjects with platinum-resistant ovarian cancer. Paper presented at: ASCO Annual Meeting; June 3–7, 2011. Chicago, IL. Abstract 5045.
21. *Markman B., Dienstmann R., Tabernero J.* Targeting the PI3K/Akt/mTOR pathway-beyond rapalogs. *Oncotarget.* Nov 2010;1(7):530–543.
22. *Tolcher A.W., Sarantopoulos J., Patnaik A., et al.* Phase I, pharmacokinetic, and pharmacodynamic study of AMG 479, a fully human monoclonal antibody to insulin-like growth factor receptor 1. *J Clin Oncol.* Dec 1 2009;27(34):5800–5807.
23. *Verleye L., Ottevanger P.B., Kristensen G.B., et al.* Quality of pathology reports for advanced ovarian cancer: are we missing essential information? An audit of 479 pathology reports from the EORTC-GCG 55971/NCIC-CTG OV13 neoadjuvant trial. *Eur J Cancer.* Jan 2011;47(1):57–64.