

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ

ЧАСТЬ 1. ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМОВ ХИМИОТЕРАПИИ 1-Й ЛИНИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ

С.В. Хохлова

д.м.н., ст. науч. сотрудник, отделение химиотерапии,
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва)
E-mail: svkhokhlova@mail.ru

Д.Н. Кушлинский

к.м.н., онкогинеколог, отделение инновационной онкологии и гинекологии,
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова»
Минздрава России (Москва)

Представлены современные данные зарубежной и отечественной литературы, касающиеся вопросов лекарственного лечения больных раком яичников. Проведен сравнительный анализ различных рандомизированных исследований режимов 1-й и 2-й линий химиотерапии, роль неоадьювантного лекарственного лечения, эффективность паклитаксела при платинорезистентных рецидивах опухоли, а также альтернативные комбинации I линии лечения рака яичников и добавление третьего цитостатика к стандартной начальной терапии. Обсуждается клиническая значимость интраперитонеальной химиотерапии в первичном лечении рака яичников, связь прогноза лекарственного лечения со статусом генов *BRCA1/BRCA2* у пациенток.

Ключевые слова: рак яичников, лекарственная терапия, режимы, эффективность, прогноз, гены *BRCA1/BRCA2*.

Для цитирования: Хохлова С.В., Кушлинский Д.Н. Лекарственное лечение больных раком яичников. Часть 1. Эффективность различных режимов химиотерапии 1-й линии у больных раком яичников. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2018;21(7):10–15. <https://doi.org/10.29296/25877313-2018-07-05>

В настоящее время не существует однозначного понятия адьювантной химиотерапии и химиотерапии 1-й линии при лечении рака яичников. Принято называть химиотерапию адьювантной, если после операции не осталось остаточной опухоли при любой стадии заболевания, и химиотерапией 1-й линии - при наличии любой остаточной опухоли.

Однако при раке яичников бывает очень сложно определить есть ли остаточная опухоль, поскольку она может быть микроскопической. Даже при IC стадии, когда опухоль уже вышла за пределы капсулы, или в смывах из брюшной полости находят опухолевые клетки, говорить об адьювантной химиотерапии не совсем правильно. Более приемлемо после операции, вне зависимости от стадии заболевания, называть химиотерапию первичной или 1-й линии, а если возникает рецидив, то использовать понятие химиотерапии 2-й линии.

Первый вопрос, который может встать перед практикующим врачом, – в какой период времени следует начинать химиотерапию после хирургического лечения? Этот вопрос практически

не обсуждается в литературе, хотя при ряде опухолей этот интервал является прогностическим признаком выживаемости пациенток. Данные исследований при лечении небольшого числа пациенток показывают, что интервал от хирургического вмешательства до начала химиотерапии достоверно не влияет на отдаленные результаты лечения [1, 2]. Датские авторы провели анализ лечения 1223 пациенток одной клиники с целью выявить значимый интервал до начала химиотерапии. Взяли медиану интервала за референсную точку (32 дня) и проанализировали влияние интервала менее 32 дней и более 32 дней до начала химиотерапии на отдаленные результаты лечения. В группе пациенток с началом лечения ранее чем через 32 дня медиана продолжительности жизни (МПЖ) составила 42,4 мес., а в группе с началом лечения более чем через 32 дня – 52,2 мес. (HR (hazard ratio, отношение рисков) 0,85, $p = 0,12$), т.е. интервал от операции до начала химиотерапии не влиял на отдаленные результаты лечения. При проведении однофакторного анализа, на отдаленные результаты лечения достоверно влияли только размер остаточной опухоли и стадия заболевания [2].

D.D. Rosa et al. также докладывали об отсутствии статистической значимости интервала от операции до химиотерапии на показатели выживаемости в мультифакторном анализе, в котором тестировали интервал до начала химиотерапии менее чем через 4 недели, от 4–8 недель и более 8 недель [3]. Но известно, что после операции активируется ангиогенез, а при увеличении ангиогенеза начинается рост опухоли. Таким образом, до сих пор не определен четкий интервал от операции до химиотерапии.

Второй вопрос, который встает перед врачом, – какое количество курсов химиотерапии оптимально для первичного лечения?

В ответе на данный вопрос нет единого мнения. Считается, что для элиминации чувствительного опухолевого клона достаточно шести курсов химиотерапии. При анализе различий эффективности лечения 6 и 9 курсов химиотерапии таксолем и карбоплатином, проведенным у 125 пациенток с эпителиальным раком яичников в большинстве начальных стадиях заболевания, получивших лечение с 2000–2008 гг., не было показано различий ни в объективном ответе (при 6 курсах химиотерапии объективный ответ отмечали в 71,4% случаев, при 9–71,9%, $p = 0,13$), ни в медиане времени до прогрессирования (26,2 мес. в группе пациенток, получивших 6 курсов химиотерапии, и 29 мес. – 9 курсов, $p = 0,5$). Медиана выживаемости составила 106 мес. в группе с 6 курсами химиотерапии и 97 мес. у больных, получивших 9 курсов лечения таксолем и карбоплатином ($p = 0,16$). То есть увеличение числа курсов полихимиотерапии повышает токсичность, но не улучшает отдаленные результаты лечения [4–6].

В трех рандомизированных исследованиях III фазы сравнивали: 5 курсов полихимиотерапии цисплатином или карбоплатином с 8 курсами; 6 курсов полихимиотерапии по схеме CAP с 12 курсами; 5 курсов полихимиотерапии по схеме CAP с 10 курсами. В результате не получено различий ни в выживаемости без прогрессирования, ни в продолжительности жизни между группами, лишь отмечено увеличение токсичности при увеличении числа циклов химиотерапии. Таким образом, увеличение числа курсов химиотерапии свыше 5–6 не улучшает результаты лечения.

Платиновые агенты – самая активная группа цитостатиков при раке яичников. В дотаксановую эру исследования Гинекологической онкологической группы GOG (Gynecological Oncology Group)

подтвердили лучшие результаты лечения платиносодержащими режимами в сравнении с неплатиносодержащими режимами [7]. Рандомизированы 227 пациенток с распространенным раком яичников, которые получали доксорубин с циклофосфамидом без добавления и с добавлением цисплатина. Частота полных ремиссий составила 51% в группе с цисплатином по сравнению с 26% в группе без цисплатина, соответственно МПЖ составила 15,7 и 9,7 мес.

Проведенный метаанализ подтвердил факт улучшения выживаемости платиносодержащих режимов химиотерапии. В дальнейшем многочисленные рандомизированные исследования и метаанализ подтвердили, что карбоплатин равноэффективен цисплатину при внутривенном их введении, проявляет меньшую нейротоксичность, ототоксичность и нефротоксичность. Поэтому карбоплатин стал стандартом лечения при первичном лечении рака яичников [8].

Ранний метаанализ свыше 60 опубликованных исследований показал корреляцию между дозоинтенсивностью цисплатина и эффективностью лечения, но эту корреляцию наблюдали только в отношении доз ниже (менее 50 мг/м² 1 раз в 21 день), чем сейчас используют в клинической практике (75 мг/м²) [9]. Достаточно много проведено различных исследований, тестирующих дозы платиновых агентов, в том числе исследования, использующие высокие дозы карбоплатина с поддержкой трансплантацией костного мозга. Однако высокие дозы оказались эквивалентны дозе цисплатина от 50–100 мг/м² каждые 3 недели и дозе карбоплатина от AUC 5 до AUC 7,5 каждые 3 недели.

Элоксатин – препарат платины третьей генерации, который теоретически обладает большей активностью при опухолях с дефицитом репаративной системы. Есть предположение, что он не вызывает перекрестной резистентности с другими платиновыми агентами. В небольшом рандомизированном исследовании с участием 177 пациенток раком яичников в первичном лечении сравнивали комбинации: циклофосфамид с цисплатином и циклофосфамид с элоксатином. При этом не было показано различий ни в объективных ответах, ни в выживаемости без прогрессирования, ни в продолжительности жизни между двумя рукавами [10]. Элоксатин в настоящее время изучают в клинических исследованиях в первичном лечении при муцинозной аденокарциноме яичников.

В 1980-х гг. в ряде исследований продемонстрирована эффективность паклитаксела при платинорезистентных рецидивах рака яичников. Далее последовали рандомизированные исследования, сравнивающие платиносодержащие режимы в сочетании и без добавления паклитаксела в лечении первичного рака яичников. Результаты двух исследований (GOG 111 и OV-10) демонстрируют увеличение выживаемости без прогрессирования, а также продолжительности жизни при комбинации паклитаксела с цисплатином по сравнению с режимом циклофосфамида с цисплатином [11–14]. Другие два исследования не показали преимущества добавления паклитаксела к первичному лечению.

В исследовании GOG 132 было три рукава: монотерапия паклитакселом 200 мг/м² в виде 24-часовой инфузии, монотерапия цисплатином 100 мг/м² и комбинация цисплатина 75 мг/м² с паклитакселом 135 мг/м², 24-часовая инфузия [13]. В это исследование были включены 614 женщин после субоптимальной циторедуктивной операции или с IV стадией заболевания. Эффект монотерапии паклитакселом был достоверно ниже по сравнению с платиносодержащими режимами (42% по сравнению с 67%, $p < 0,01$). Однако различий в продолжительности жизни больных не отметили (30,2, 25,9 и 26,3 мес. для пациенток, леченных цисплатином, паклитакселом и комбинацией препаратов соответственно, $p < 0,01$). Исследователи объясняли такие результаты тем фактом, что 50% пациенткам с монотерапией при повышении маркера меняли лечение на другой препарат (если больная получала монотерапию паклитакселом, то потом она получала монотерапию цисплатином и наоборот).

С другой стороны, в исследовании GOG 111 редко использовали паклитаксел при прогрессировании на циклофосфамиде с цисплатином, а в исследовании OV-10 48% больных получали кроссовер – паклитаксел после явного прогрессирования на комбинации цисплатина с циклофосфамидом.

В другом крупном международном исследовании ICON3 было рандомизировано 2075 пациенток с I–IV стадиями рака яичников. Сравнивали комбинацию карбоплатин в дозе AUC6 + паклитаксел с монотерапией карбоплатином AUC6 или с комбинацией CAP (цисплатин + доксорубин + циклофосфамид). Не отмечено различия таксансодержащих комбинаций с другими – ни по выживаемости без прогрессирования, ни по продолжительности жизни (HR для выживаемости 0,98; 95% ДИ (доверительный интервал) 0,87–1,10) [15].

Треть пациенток, получавших карбоплатин в контрольной группе, после прогрессирования заболевания получали паклитаксел. Таким образом, результаты этих исследований расходятся, но, как минимум в двух исследованиях продемонстрированы достоверно ниже результаты лечения комбинацией циклофосфамида с цисплатином по сравнению с таксансодержащими режимами. Преимущество комбинации паклитаксела с препаратами платины над монотерапией карбоплатином, даже если далее при рецидиве использовать паклитаксел, не доказано. Но, учитывая тот факт, что комбинация паклитаксела с карбоплатином более эффективна, чем монотерапия карбоплатином и обладает хорошей переносимостью, данная комбинация стала стандартом первичного лечения рака яичников и остается им до сих пор.

Стандартные дозы паклитаксела, используемые в лечении первичного рака яичников составляли либо 135 мг/м² в виде 24-часовой инфузии, либо 175 мг/м² в виде 3-часовой инфузии. Изначально использовали продолженные инфузии паклитаксела – до 24 ч с целью снижения реакций гиперчувствительности и нейротоксичности. В ранних исследованиях, в которых сравнивали 3-часовые инфузии с 24-часовыми, эффективность была выше при 24-часовых инфузиях. Далее последовали исследования по сравнению 24-часовых инфузий с 96-часовыми инфузиями паклитаксела в дозе 135 мг/м² с цисплатином 75 мг/м² (GOG 162), не было различий ни по выживаемости без прогрессирования, ни по общей выживаемости [16].

Проведено рандомизированное проспективное исследование по сравнению дозы 175 мг/м² с 225 мг/м² с карбоплатином AUC5, при этом не было отмечено улучшения выживаемости при повышении дозы паклитаксела [17]. На основании позитивного исследования при раке молочной железы, где еженедельный паклитаксел продемонстрировал лучшие результаты лечения по сравнению со стандартным 3-недельным, японской гинекологической группой было запланировано и проведено исследование по изучению еженедельного паклитаксела. В исследование включили 637 пациенток с II–IV стадиями либо в группу с паклитакселом 180 мг/м² в виде 3-часовой инфузии + карбоплатин AUC6 1 раз в 3 недели, либо в группу дозоинтенсивного паклитаксела 80 мг/м² еженедельно с карбоплатином AUC6 1 раз в 3 недели. Авторами получены достоверно лучшие результаты дозоинтенсивного режима и по выживаемости без прогрессирования

(28,2 мес. против 17,5 мес.; HR 0,76; 95% ДИ 0,58–0,88, $p = 0,0037$) и по медиане выживаемости (100,5 мес. против 62,2 мес., HR 0,75; 95% ДИ 0,57–0,98; $p = 0,039$). Во всех подгруппах (возраст, стадия заболевания, объем остаточной опухоли) получены преимущества в отдаленных результатах лечения как при светлоклеточной, так и муцинозной аденокарциноме яичников [18, 19]. Конечно, миелотоксичность была выше в группе с дозоинтенсивным режимом. Но это исследование проведено при участии японских женщин, и требовалось подтверждение преимущества данного режима в западной популяции пациенток. В исследовании MITO-7, проведенном в 67 институтах Италии и Франции, сравнивали стандартный режим введения паклитаксела с карбоплатином с еженедельным (паклитаксел 60 мг/м² + карбоплатин AUC2 каждую неделю). Обследованы 822 пациентки с IС–IV стадиями рака яичников. Различий в выживаемости без прогрессирования между группами не отмечено (медиана выживаемости без прогрессирования (МВБП) в группе больных, получавших стандартный режим, составила 17,3 мес., в группе пациенток, получавших лечение в еженедельном режиме – 18,3 мес., $p = 0,66$). Токсический спектр был лучше при еженедельном введении цитостатиков. Но в дозоинтенсивном режиме доза паклитаксела была выше [20].

На ESMO в 2017 г. были представлены результаты рандомизированного исследования III фазы ICON8, посвященного изучению роли дозоинтенсивных режимов химиотерапии первой линии диссеминированного рака яичников у европеоидов. Рандомизация была в три рукава, стандартный трехнедельный режим химиотерапии (паклитаксел 175 мг/м² + карбоплатин AUC5), режим, который изучали в исследовании JCOG 3016 (паклитаксел 80 мг/м² в еженедельном режиме + карбоплатин AUC5 1 раз в 3 недели) и режим с еженедельным применением и паклитаксела 80 мг/м² и еженедельным карбоплатином AUC2. В исследование приняли участие 1566 пациенток. Группы больных были хорошо сбалансированы по основным характеристикам опухолевого процесса. У 70% больных была III–IV стадия заболевания, неoadъювантная химиотерапия проведена у 52% больных. По отдаленным результатам лечения достоверных различий между группами не отметили (МВБП 3-недельного режима составила 20,6 мес., еженедельного паклитаксела с 3-недельным карбоплатином – 17,9 мес., при еженедельном и

паклитакселе, и карбоплатине – 21,1 мес.). Та же тенденция отмечена и в отношении продолжительности жизни (ПЖ) больных (ПЖ 3-недельного режима составила 48,1 мес., еженедельного паклитаксела с трехнедельным карбоплатином – 46,5 мес., при еженедельном и паклитакселе, и карбоплатине – 54,0 мес.) [21]. Таким образом, на сегодняшний день классическая 3-недельная комбинация паклитаксела с карбоплатином остается стандартной схемой для лечения больных раком яичников в 1-й линии терапии.

РОЛЬ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

Сначала было проведено исследование III фазы EORTC-GCG и NCIC, в котором было рандомизировано 670 пациенток III–IV стадии, и рандомизация была либо в группу с неoadъювантной химиотерапией и последующей интервальной циторедукцией, или в группу с первичной циторедуктивной операцией и последующей платино-/таксановой химиотерапией (продолжительность жизни больных при проведении первичной циторедукции составила 29 мес., интервальной циторедукции – 30 мес., HR 1,0, $p = 0,01$ for non-inferiority) [22]. Объем остаточной опухоли менее 1 см был у 80% пациенток с неoadъювантной химиотерапией при интервальной циторедукции, тогда как в группе с первичной циторедукцией процент оптимально оперированных составил всего 42% из всех больных, оперированных первично. Продолжительность жизни у пациенток с остаточной опухолью 0 см составила: 45 мес. при проведении первичной циторедукции, 38 мес. – при проведении интервальной циторедукции ($p < 0,001$) [23]. Преимущество проведения сначала неoadъювантной химиотерапии было не только в проценте оптимально оперированных пациенток, но и в меньшей кровопотере и послеоперационных осложнениях. Но самым важным был тот факт, что несмотря на больший процент оптимальных циторедукций в группе с интервальной циторедукцией, различий ни в выживаемости без прогрессирования, ни в продолжительности жизни между группами не отмечено.

Это исследование положило начало дискуссии о сроках проведения циторедуктивной операции и до настоящего времени активно обсуждается. Это исследование активно критиковали за низкие отдаленные результаты, которые были вероятно связаны с очень распространенными стадиями заболевания у больных, включенных в исследование: у 74% пациенток размер первичной опухоли был более 5

см, из них у 61% – более 10 см в наибольшем измерении. Не было предоперационных факторов, которые бы служили предиктивными признаками для успеха циторедуктивной операции. Распределение больных осуществляли в основном по следующим критериям: если имелись большой объем опухоли, выраженный асцит и тяжелая сопутствующая патология, то этим пациенткам начинали неоадьювантную химиотерапию, а если пациентка молодая, с кажущейся операбельной опухолью, то лечение начинали с первичной циторедуктивной операции. Процентное соотношение оптимальных циторедукций и отдаленные результаты лечения сильно варьировали в зависимости от страны, то есть от мастерства хирургов [24].

В 2014 г. опубликовано еще одно исследование, которое изучало роль интервальной циторедуктивной операции у пациенток с III–IV стадиями (CHORUS), в котором продемонстрированы схожие результаты с исследованием EORTC-GCG, но со значительно более низкими результатами выживаемости (МВБП при первичной циторедуктивной операции составила 10,3 мес., при интервальной – 11,7 мес., в случае ПЖ – 22,8 и 24,5 мес. соответственно) [25]. Данный вопрос до сих пор является дискуссионным, но складывается мнение, что все же проведение циторедуктивной операции на начальном этапе предпочтительнее, если удастся ее сделать в оптимальном объеме.

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ КОМБИНАЦИИ 1-Й ЛИНИИ ХИМИОТЕРАПИИ РАКА ЯИЧНИКОВ

Шотландская гинекологическая группа (Scottish Gynaecological Cancer Trials Group) провела исследование по сравнению доцетаксела 75 мг/м² и паклитаксела 175 мг/м² в комбинации с карбоплатином AUC5 при IC–IV стадиях рака яичников. Не выявлено различий ни в выживаемости без прогрессирования (15 мес. в группе с доцетакселом и 14,8 мес. в группе с паклитакселом), ни в общей выживаемости (2-летняя выживаемость в группе больных, получавших доцетаксел, составила 64%, паклитаксел – 69%). Различия отмечены только в токсичности, меньший процент нейротоксичности встречали при лечении доцетакселом (11% по сравнению с 30% степень токсичности \geq 2-й степени), но при лечении доцетакселом отмечен больший процент миелотоксичности (11 пациенток по сравнению с тремя пациентками с фебрильной нейтропенией). Доцетаксел является альтернативой в начальном лечении рака яичников, особенно у па-

циенток с высоким риском развития нейротоксичности [26, 27].

В исследовании III фазы MITO-2 проведено сравнение стандартной комбинации паклитаксела 175 мг/м² с карбоплатином AUC5 и комбинации карбоплатина AUC5 с пегилированным липосомальным доксорубицином (ПЛД) 30 мг/м² каждые 3 недели до 6 циклов. В исследование включено 820 пациенток с IC–IV стадиями рака яичников. Отдаленные результаты лечения оказались схожими: МВБП в группе паклитаксела с карбоплатином составила 16,8 мес., в группе ПЛД с карбоплатином – 19,0 мес. (HR 0,95; 95% ДИ 0,81–1,13, $p = 0,58$), МПЖ в группе карбоплатина с паклитакселом составила 53,2 мес., в группе ПЛД с карбоплатином – 61,6 мес. (HR 0,89; 95% ДИ 0,72–1,12, $p = 0,32$) [28]. При лечении ПЛД с карбоплатином в меньшем проценте случаев отметили нейротоксичность и алопецию, но больше гематологическую токсичность. Режим ПЛД с карбоплатином равноэффективен с режимом паклитаксела с карбоплатином. Таким образом, режимы химиотерапии с заменой паклитаксела на доцетаксел или ПЛД в схемах химиотерапии 1-й линии при раке яичников также могут быть использованы.

ДОБАВЛЕНИЕ ТРЕТЬЕГО ЦИТОСТИКА К СТАНДАРТНОЙ НАЧАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Гинекологической онкологической группой (GOG) спланировано крупное мультицентровое исследование – GOG 182 – ICON5 с пятью группами, цель которого – сравнение эффективности и переносимости различных режимов комбинированной химиотерапии в первичном лечении больных с III–IV стадиями эпителиального рака яичников или первичного рака брюшины. В сравниваемые режимы входили три новых цитотоксических препарата – гемцитабин, пегилированный липосомальный доксорубин и топотекан, которые вместе комбинировали с карбоплатином (двойная комбинация) или с карбоплатином и паклитакселом (тройная комбинация) [29]. В исследование было рандомизировано 4312 больных. Из токсичности в основном преобладала гематологическая, причем самый высокий процент нейтропении IV степени отмечен в трехкомпонентных группах с гемзаром и ПЛД. Кроме того, тромбоцитопения III–IV степени в большем проценте случаев встречалась в группах с гемзаром, как в трехкомпонентной, так и с последовательным введением цитостатиков. Медиана времени до прогрессирования в трехкомпонентных и

последовательных режимах составила 15,4–17,5 мес. (HR 0,94–1,07), а МПЖ – 39,1–42,8 мес. (HR 0,83–1,14), что не превысило результаты лечения стандартным режимом таксола с карбоплатином. При анализе результатов лечения в зависимости от объема проведенной циторедуктивной операции экспериментальные режимы показали преимущество тройных комбинаций по выживаемости без прогрессирования в группах больных с наличием только микроскопической опухоли (триплет с гемзаром – HR 0,827, триплет с ПЛД – HR 0,875, дуплет с топотеканом – HR 0,921, дуплет с гемзаром – HR 0,781). В группе больных с оптимальной циторедуктивной операцией показано незначительное преимущество выживаемости без прогрессирования триплетных комбинаций (триплет с гемзаром – HR 0,972, триплет с ПЛД – HR 0,920, дуплет с топотеканом – HR 1,069, дуплет с гемзаром – HR 1,019). У пациенток с субоптимальной циторедукцией стандартная комбинация продемонстрировала лучшие результаты выживаемости без прогрессирования (триплет с гемзаром – HR 1,146, триплет с доксилом – HR 1,112, дуплет с топотеканом – HR 1,142, дуплет с гемзаром – HR 1,303). Результаты лечения в зависимости от возраста, стадии и степени дифференцировки опухоли не показали статистически значимых различий экспериментальных режимов со стандартным. Таким образом, добавление третьего цитостатика не улучшило отдаленных результатов лечения больных первичным раком яичников.

ИНТРАПЕРИТОНЕАЛЬНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ В ПЕРВИЧНОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ЯИЧНИКОВ

Идея интраперитонеального (ИП) введения цитостатиков основана на создании большей концентрации и более длительной экспозиции цитостатика на опухоль, с учетом особенностей распространения опухолевого процесса при раке яичников по брюшине. Для интраперитонеального введения тестируют цитостатики: цисплатин, карбоплатин, паклитаксел и топотекан. Прямая пенетрация цитостатика в опухолевую массу лимитирована 1-2 мм от поверхности опухоли и поэтому теоретически преимущество интраперитонеального введения есть только при малых размерах опухоли. Поскольку цитостатик не проходит вглубь, следует дополнять лечение его внутривенным введением. При метаанализе восемь сравнительных исследований цисплатинсодержащих комбинаций интраперитонеального введения с внутривенным показано

снижение на 21,6% риска смерти при использовании интраперитонеального введения (HR 0,79; 95% ДИ 0,70–0,89), исследования по изучению интраперитонеального введения химиотерапии представлены в табл. 1 [30–32]. Интраперитонеальное введение химиотерапии не вошло широко в клиническую практику по нескольким причинам: технические сложности, связанные с установкой портов для интраперитонеального введения; введение паклитаксела в виде 24-часовой инфузии, требующее обязательной госпитализации пациенток; осложнения, связанные с катетерами (обструкция у 37,6% и инфицирование у 31,4% больных).

Несмотря на то, что в двух приведенных исследованиях не проведено запланированное число курсов интраперитонеальной химиотерапии, в них достигнуто преимущество отдаленных результатов лечения.

Все исследования по изучению интраперитонеальной химиотерапии проводились с использованием цисплатина и в интраперитонеальном рукаве, и во внутривенном. Однако в практике давно используют менее токсичный карбоплатин. Во всех исследованиях дизайны были некорректно составлены, в интраперитонеальных рукавах дозы цитостатиков были выше. В исследовании GOG 172 только 42% пациенток получили все 6 запланированных курсов интраперитонеальной химиотерапии из-за проблем с катетером и токсичности цисплатина. В настоящее время проводится целый ряд исследований с оптимизацией интраперитонеальной химиотерапии.

Два исследования уже завершены, в еще одно идет набор пациенток. В исследовании GOG 252 пациентки с остаточной опухолью ≤ 1 см были рандомизированы на внутривенный еженедельный паклитаксел (группа I), внутривенный карбоплатин и бевацизумаб каждые 3 недели в течение 6 циклов (группа II), за которыми следуют 15 циклов бевацизумаба против внутривенного еженедельного паклитаксела, ИП-карбоплатина каждые 3 недели и бевацизумаба (группа III), как в группе 1, в сравнении с модифицированной версией исследовательского рукава GOG 172 (ИП-цисплатин и в/в и ИП-паклитаксел) и бевацизумаб (группа IV), как в группе 1. Результаты этого исследования, продемонстрировали МВБП между 26,8 и 28,7 мес. для пациенток с оптимальной циторедуктивной операцией при II–III стадиях заболевания без демонстрации преимущества какого либо режима [33].

Таблица 1. Рандомизированные исследования, сравнивающие внутривенную химиотерапию с интраперитонеальной при оптимальной циторедуктивной операции

Автор (год)	Число больных	Режим	Медиана		Комментарии
			ВБП	ПЖ	
Alberts D.S. et al. (1996)	546	В/в ЦФ 600 мг/м ² + и/п цисплатин 100 мг/м ² vs. в/в ЦФ 600 мг/м ² + в/в цисплатин 100 мг/м ² (6 циклов)	N/A	49 мес. vs. 41 мес. (p = 0,02)	<2 см остаточная опухоль, 58% в обеих группах провели 6 циклов цисплатина
Markman M. et al. (2001)	462	В/в карбоплатин АUC2 + в/в паклитаксел 135 мг/м ² /24 ч + и/п цисплатин 100 мг/м ² vs. в/в паклитаксел 135 мг/м ² /24 ч + в/в цисплатин 75 мг/м ² (6 циклов)	28 мес. vs. 22 мес. (p = 0,01)	63 мес. vs. 52 мес. (p = 0,05)	18% в интраперитонеальном рукаве получили менее двух циклов интраперитонеальной ХТ
Armstrong D.K. et al. (2006)	416	1-й день – в/в паклитаксел 135 мг/м ² /24 ч + 2-й день – и/п цисплатин 100 мг/м ² + 8-й день – и/п паклитаксел 60 мг/м ² vs. 1-й день – в/в паклитаксел 135 мг/м ² /24 ч + в/в цисплатин 75 мг/м ² (6 циклов)	24 мес. vs. 19 мес. (p = 0,01)	65,6 мес. vs. 49,7 мес. (p = 0,03)	49% пациентов получили менее трех циклов интраперитонеальной ХТ

Примечание: ЦФ - циклофосфамид; ХТ – химиотерапия; ВБП – выживаемость без прогрессирования.

В этом исследовании не продемонстрировано преимущество интраперитонеальной химиотерапии, но возникает много вопросов: не было контрольного классического рукава и рукава с интраперитонеальным введением цитостатиков без бевацизумаба. Несмотря на то, что результаты данного исследования вызывали сомнения в преимуществе применения интраперитонеальной химиотерапии, сегодня идет широкое обсуждение данного вопроса.

В другом исследовании PETROC 3 цикла интраперитонеальной химиотерапии сравнивали с внутривенной химиотерапией после интервальной циторедуктивной операции. Изначально исследование начали как сравнение интраперитонеального введения цисплатина и карбоплатина в 1-й и 8-й дни и введение паклитаксела внутривенно или интраперитонеально на 8-й день по сравнению с классической комбинацией. Далее при промежуточной оценке интраперитонеальное введение цисплатина было отменено; сравнивали внутривенное и интраперитонеальное введение карбоплатина с паклитакселом внутривенно и внутривенно/интраперитонеально. Из-за проблем с финансированием исследование завершило набор в качестве рандомизированного исследования II фазы с измененной первичной конечной точкой прогрессирования на 9 мес. наблюдения. Показатель 9 мес. оценки выживаемости без прогрессирования (ВБП) составил 24,5% в группе интраперитоне-

альным введением карбоплатина и интраперитонеальным/внутривенным введением паклитаксела по сравнению с 42,2% в группе с внутривенным карбоплатином и внутривенным паклитакселом (p = 0,03). В исследование JGOG 3019 iRoss (NCT01506856) еще идет набор больных; сравнивают внутривенное введение карбоплатина и интраперитонеальное введение карбоплатина в комбинации с внутривенным введением паклитакселом каждые 3 недели [33].

Проводятся попытки использования бевацизумаба при интраперитонеальном введении. Учитывая лучшие результаты лечения с применением интраперитонеальной химиотерапии по сравнению с внутривенной при объеме остаточной опухоли более 2 см в исследовании Alberts, проводятся исследования с применением интраперитонеального введения химиотерапии при суб-оптимальных циторедуктивных операциях. Результаты этих исследований ожидают. Таким образом, достаточно много позитивных исследований по применению интраперитонеальной химиотерапии, но появляются негативные исследования, что приводит к активному изучению этого лечения.

РОЛЬ КОНСОЛИДИРУЮЩЕЙ/ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ РАКА ЯИЧНИКОВ

Идея применения консолидирующей или поддерживающей терапии всегда присутствовала в лечении рака яичников, так как, несмотря на до-

стижение полной ремиссии после первичной терапии, развивается рецидив заболевания. Исторически с консолидирующей целью изучали применение интраперитонеального введения цитостатиков, применение лучевой терапии, а также с поддерживающей целью изучали использование химиотерапии и нецитотоксических агентов.

В исследовании EORTC рандомизировали пациенток с полной патоморфологической ремиссией после первичной платиносодержащей химиотерапии в группу больных, которые получали 4 цикла интраперитонеального введения цисплатина в дозе 100 мг/м² или без консолидирующей терапии. Исследование было закрыто с менее чем половиной запланированных пациенток. После 8 лет наблюдения HR для выживаемости без прогрессирования составила 0,89 (95% ДИ 0,59–1,33), для выживаемости – 0,82 (95% ДИ 0,52–1,29). Исследователями был сделан вывод, что есть преимущество в таком подходе, но недостаточное для применения в клинической практике в силу трудоемкости и большей токсичности [34].

Рандомизированное исследование GOG по внутривнутриперитонеальному введению радиоактивно-го P³² по сравнению с наблюдением было негативное [35]. Облучение всей брюшной полости после полного курса химиотерапии было сопряжено с большими проблемами: выраженная миелосупрессия, энтериты, спаечные непроходимости. Технологии защиты органов на тот период времени также не могли обеспечить защиту печени и почек. Однако результаты некоторых исследований были достаточно интересными. Например, Swedish-Norwegian Ovarian cancer Study group сравнивали облучение всей брюшной полости у 98 пациенток с III стадией, у которых была отмечена полная патоморфологическая ремиссия во время операции second-look после 4 курсов цисплатина с доксорубицином, либо с наблюдением, либо с продолженным введением цисплатина с доксорубицином до 10 циклов лечения. Так, 5-летняя ВБП (облучение – 56%, химиотерапия – 36%, контроль – 35%, $p = 0,032$) и общая выживаемость были достоверно лучше в группе с облучением всей брюшной полости [36]. Возможно (если анализировать результаты данного исследования на современном уровне), было много пациенток со светлоклеточной аденокарциномой яичников, для которых доказано преимущество облучения всей брюшной полости, но для этого необходим морфологический пересмотр препаратов.

Два исследования по изучению с консолидирующей целью 4 циклов топотекана у пациенток после первичного лечения были негативными. Изучали эпирубицин в консолидирующем лечении у пациенток, достигших полной ремиссии после первичного лечения, с небольшим преимуществом в выживаемости по сравнению с наблюдением [37, 38].

Самым многообещающим исследованием поддерживающей терапии было исследование SWOG/GOG, в котором пациенток с полным клиническим эффектом рандомизировали в 2 группы, одни получали 3 цикла внутривенного введения паклитаксела – 175 мг/м² каждые 4 недели, другие получали 12 циклов паклитаксела в таком же режиме введения [39]. Отмечены достоверные различия по (ВБП) (28 мес. в группе с 12 циклами химиотерапии и 21 мес. – в группе с 3 циклами химиотерапии, $p = 0,0035$), но различий в продолжительности жизни не отмечено (53 мес. по сравнению с 48 мес. соответственно, $p = 0,34$). Различий в выживаемости не было еще и потому, что исследование было остановлено, когда набрали 262 больные и пациенткам, которые получили 3 цикла химиотерапии, продолжили введение паклитаксела до 12 циклов, поэтому сравнивать выживаемость было некорректно. В группе с 12 циклами паклитаксела наблюдали более высокий процент 3-й степени нейротоксичности. В незапланированном ретроспективном анализе показано преимущество выживаемости в подгруппе пациенток, у которых к моменту поддерживающего лечения паклитакселом уровень маркера СА-125 был менее 10 Ед/мл.

В другое итальянское исследование было включено 200 пациенток с ПБ-IV стадиями рака яичников, у которых зафиксирован либо полный патоморфологический эффект, либо клинический полный эффект после 6 курсов химиотерапии паклитакселом с карбоплатином. Рандомизация была либо в группу наблюдения, либо пациентки получали 6 курсов химиотерапии паклитакселом 175 мг/м² каждые 3 недели. В подгруппе с паклитакселом 2-я степень нейротоксичности и выше отмечена в 28% случаев. Но ни по выживаемости без прогрессирования (2-летняя ВБП в группе наблюдения составила 54%, а в группе с поддерживающей терапией – 59%, $p = 0,12$), ни по 2-летней общей выживаемости (90 и 87% соответственно, $p = 0,65$) достоверных различий не наблюдали [40].

В настоящее время проводят большое исследование GOG 212 по изучению роли поддерживающего лечения при раке яичников, в котором рандоми-

зируют женщины с III–IV стадиями заболевания после клинической полной ремиссии в три рукава: группа наблюдения, группа с применением 12 циклов паклитаксела 135 мг/м² каждые 4 недели и третий рукав – микротрубочковый препарат Хуолах в дозе 135 мг/м² каждые 4 недели до 12 циклов.

С поддерживающей целью проведено большое количество работ по изучению нецитотоксических агентов: интерферон, моноклональное антитело таргетное к CA-125 (ореговомаб), радиоиммуноконъюгаты, в том числе их интраперитонеальное введение (⁹⁰Y-конъюгат антимуцин антитела), и ингибиторы металлопротеиназ, которые тестировали в III фазе исследований [41–43]. Ни один из перечисленных препаратов не показал улучшения выживаемости пациенток.

В исследовании EORTC изучали тирозинкиназный ингибитор эпидермального фактора роста – эрлотиниб в течение двух лет после окончания первичной терапии рака яичников, при этом не продемонстрировали преимуществ в отдаленных результатах [44]. Но когда проанализировали отдаленные результаты лечения в зависимости от уровня EGFR, определяемым FISH-методом, то оказалось, что при позитивном EGFR FISH уровне и выживаемость без прогрессирования, и продолжительность жизни были достоверно ниже, чем при отрицательном уровне маркера (ВВП 9,6 мес. по сравнению с 16,1 мес. соответственно, $p = 0,01$) и ПЖ 46,1 мес. по сравнению с 67,0 мес. соответственно, $p = 0,044$) [45].

Применение бевацизумаба в двух исследованиях GOG 218 и ICON 7 именно в качестве поддерживающего лечения продемонстрировало преимущество в выживаемости без прогрессирования и в продолжительности жизни (только в группе высокого риска) [46].

В настоящее время известны результаты еще двух исследований с использованием антиангиогенных препаратов (пазопаниба и нинтеданиба) в поддерживающем режиме, но только пазопаниб показал преимущество в выживаемости без прогрессирования, но без улучшения продолжительности жизни больных. Результаты этих исследований пока еще анализируются.

BRCA-СТАТУС

В 15–20% случаев в возникновении рака яичников участвуют нарушения в генах *BRCA1* и *BRCA2*. Частота этих мутаций не одинакова для всех этнических групп. Например, 30–40% жен-

щин-евреек являются носителями от одного до трех мутаций в этих генах. В России мутации в генах *BRCA* выявляются у каждой 9 женщины. Мутации *BRCA1* приводят к развитию рака яичников в 37% случаев к 70 годам, а мутация *BRCA2* приводит к развитию рака яичников в этом возрасте в 21% случаев [47–49].

BRCA является геном-супрессором, который подавляет опухолевый рост и поддерживает стабильность генетического аппарата клеток. Белки, кодируемые геном *BRCA*, участвуют в репарации ДНК, обеспечивая целостность генома. Главной функцией комплекса белков *BRCA* является регуляция восстановления двухнитевых разрывов ДНК по механизму гомологичной рекомбинации [50, 51]. Результатом дисфункции *BRCA* может быть нарушение *BRCA*-ассоциированного механизма репарации ДНК. Как следствие, эти опухоли могут быть чрезвычайно чувствительны к повреждающим ДНК цитостатикам – производным платины. Препараты платины вызывают двухнитевые разрывы ДНК. В результате того, что механизм гомологичной рекомбинации не работает, в клетках с *BRCA1* дисфункцией не происходит восстановления ДНК. Применение препаратов платины приводит к гибели опухолевых клеток. На основании этих данных было высказано предположение, что *BRCA1* дисфункция может быть потенциальным биомаркером чувствительности к химиотерапии с включением препаратов платины. В генах *BRCA1/BRCA2* идентифицировано более 2000 мутаций [52]. Для славянской этнической группы определен ряд характерных значимых мутаций *BRCA1* (5382insC, 185delAG, 4153 delA) и в гене *BRCA2* (6174delT), возникновение которых приводит к развитию рака молочной железы или рака яичников [53]. Данные мутации обуславливают развитие наследственного рака молочной железы или рака яичников, однако возможно возникновение спорадических мутаций в ткани опухоли в процессе канцерогенеза.

При низкодифференцированной серозной аденокарциноме яичников герминальные мутации в генах *BRCA1/BRCA2* выявляют у 15% больных, а различные нарушения функции *BRCA* доходят до 50% [50, 54].

Некоторые исследования свидетельствуют о лучшей выживаемости пациенток с наличием мутаций в генах *BRCA*, по сравнению со спорадическим раком яичников. В проекте Cancer Genome Atlas у 316 пациенток с низкодифференцированной

аденокарциномой яичников проведен анализ лечения больных в зависимости от статуса гена *BRCA*. Все больные получали платиновую терапию в качестве первичной терапии и 94% – с добавлением таксанов. Мутации гена *BRCA1* выявлены у 11,7% пациенток, а *BRCA2* – у 9,2% больных. Показатель 5-летней выживаемости достоверно лучше отмечен только в группе пациенток с мутацией *BRCA2* (61%) по сравнению с больными с диким типом *BRCA* (25%, $p = 0,002$), а 5-летняя выживаемость женщин с мутацией в *BRCA1* достоверно не отличалась от больных с диким типом *BRCA* ($p = 0,09$). При прямом сравнении 3-летней ВБП пациенток носительниц мутаций *BRCA2* и *BRCA1* отмечены достоверные различия (44% по сравнению с 22%, $p = 0,05$). Медиана интервала без лечения после первичной платиновой терапии у больных с мутацией в *BRCA2* составила 18,0 мес., с мутации в *BRCA1* – 12,5 мес., а у больных с диким типом *BRCA* – 11,7 мес. ($p = 0,02$) [55].

В метаанализе, проведенным Q. Zhong et al., куда вошли 27 статей, опубликованных в PUBMED и EMBASE, продемонстрированы лучшие результаты выживаемости без прогрессирования у больных с наличием мутаций и в *BRCA1*, и в *BRCA2* (HR 0,65; 95% ДИ 0,52–0,81 для носительниц мутаций *BRCA1*; HR 0,61; 95% ДИ 0,47–0,80 для носительниц мутаций *BRCA2*) и продолжительности жизни (HR 0,76; 95% ДИ 0,70–0,83 для носительниц мутаций *BRCA1*; HR 0,58; 95% ДИ 0,50–0,66 для носительниц мутаций *BRCA2*) [56]. Пациентки с наличием мутаций в *BRCA1* и *BRCA2* в большинстве исследований (но не во всех) демонстрируют корреляцию с ответом на платиновую терапию и с лучшей выживаемостью по сравнению с больными с отсутствием данных мутаций [57–60]. В известном исследовании по изучению интраперитонеального введения химиотерапии, в котором также изучали уровень экспрессии белка *BRCA1*, синтезированный одноименным геном, были отмечены достоверные преимущества интраперитонеального введения препарата только в группе пациенток с дефицитом белка *BRCA1* (МВБП при внутривенном введении химиотерапии составила 18,7 мес., в группе при интраперитонеальном введении – 34,2 мес. ($p = 0,002$); МПЖ при внутривенном введении химиопрепаратов составила 47,7 мес., в группе интраперитонеальным введением – 84,1 мес. ($p = 0,0002$)). В группе больных с нормальным или повышенным содержанием белка *BRCA1* досто-

верных различий между внутривенным и интраперитонеальным введением химиопрепаратов не было (МВБП при внутривенном введении химиопрепаратов составила 17,7 мес., в группе при интраперитонеальном введении – 20,1 мес., $p = 0,787$; МПЖ при внутривенном введении химиопрепаратов составила 50,4 мес., в группе при интраперитонеальном введении – 58,1 мес., $p = 0,818$) [61]. Такую закономерность авторы объясняют более высокими дозами цисплатина в группе пациенток с интраперитонеальным его введением. Таким образом, нет полной ясности в вопросе о влиянии мутаций генов *BRCA1* и *BRCA2* на эффективность лечения пациенток раком яичников.

Гомологичная рекомбинация включает в себя несколько путей, связанных с репарацией двуниевых разрывов ДНК. *BRCA1* и *BRCA2* являются важным компонентом системы восстановления гомологичной рекомбинации, но также в этом процессе задействованы другие белки и митогенные пути [62]. У пациенток с дефицитом гомологичной рекомбинации, с мутацией *BRCA* могут быть эффективны ингибиторы поли-ADP-рибозной полимеразы (PARP). PARP1 представляет собой фермент, который играет ключевую роль в восстановлении одноцепочечных разрывов ДНК через исправление базового иссечения (BER система) [63]. Потеря активности PARP1 приводит к накоплению одностранных разрывов, возникновению последующих двухцепочечных разрывов и клеточной смерти. В нормальных клетках двуниевые разрывы восстанавливаются посредством гомологичной рекомбинации. Однако у пациенток с дефицитом гомологичной рекомбинации, например с мутацией *BRCA*, ингибирование PARP вызывает накопление одно- и двухцепочечных разрывов ДНК, что приводит к апоптозу клетки [64].

В клинических исследованиях изучают несколько ингибиторов PARP в поддерживающем режиме. Из них наиболее широко изучен олапариб, он зарегистрирован в России по результатам «Исследования-19» у больных с мутацией *BRCA* в поддерживающем режиме после ответа на платиносодержащую химиотерапию при платиновичувствительном рецидиве рака яичников [65].

Первоначально в «Исследование-19» были включены пациенты с платиновичувствительным рецидивом с низкодифференцированной серозной аденокарциномой яичников, которые ответили на терапию на основе платины. В исследовании изучали поддерживающий режим олапариба, включая

пациенток с мутациями *BRCA* или без таковых. Включение последней группы было основано на новых данных, показывающих активность одного агента олапариба у пациентов без мутации *BRCA* [66]. Показатель выживаемости без прогрессирования был значительно выше в группе с олапарибом, чем с плацебо (медиана 8,4 против 4,8 мес., HR 0,35, 95% ДИ 0,25–0,49, $p = 0,001$) [67]. В начале исследования статус мутации *BRCA* был известен только у 98 (37%) пациенток. Далее было проведено тестирование на выявление мутаций генов *BRCA* уже 254 (96%) пациенткам [68]. В группе из 96 пациенток с мутациями *BRCA* (герминальной или соматической) наблюдали еще большее увеличение медианы ВВП в группе с олапарибом по сравнению с группой плацебо (11,2 против 4,3 мес., HR 0,18, $p < 0,0001$). В группе с диким типом *BRCA* (HR 0,54; $p = 0,0075$) также было показано преимущество олапариба.

Исследуемые конечные точки, такие как время до первой последующей терапии или смерти (TFST) и время до второй последующей терапии или смерти (TSST), были значительно выше в группе с олапарибом [68], добавляя преимущество к общей клинической ценности этой терапии в отсутствие значительного преимущества в общей выживаемости. У пациенток с *BRCA* мутациями начало следующей линии терапии было отложено с медианой в 9,4 мес. (медиана ВВП 15,6 против 6,2 мес., HR 0,32, $p < 0,0001$). В третьем промежуточном анализе выживаемости наблюдается тенденция к улучшению показателя выживаемости в группе *BRCA* с мутациями, но она не достигла статистической значимости (34,9 против 30,2 мес., HR 0,62, $p = 0,02$). Причины этого, возможно, связаны с небольшим размером выборки и с 23% кроссовером [69]. Тем не менее более длительное наблюдение в этом анализе показало, что 13%

всех пациенток (15% пациентов с мутациями *BRCA*) получали поддерживающее лечение олапарибом в течение как минимум 5 лет. Наиболее распространенными токсическими явлениями с частотой $\geq 10\%$ в группе олапариба были тошнота, рвота, усталость и анемия, большинство из которых были меньше 2-й степени токсичности.

В [70] представлены результаты поддерживающего использования другого PARP ингибитора нирапариба (исследование NOVA), где подтверждена ценность поддерживающей терапии PARP ингибиторов как при герминальных мутациях *BRCA*, так и в когорте пациенток без мутаций *BRCA*, но при наличии низкодифференцированной аденокарциномы яичников, которые ответили на химиотерапию на основе платины. Исследование NOVA (NCT01847274) представляет собой исследование III фазы лечения нирапарибом против плацебо. У 203 пациенток с герминальной мутацией *BRCA* применение нирапараба привело к значительному увеличению ВВП (21 мес. против 5,5 мес., HR 0,27, $p < 0,001$). Аналогично у 350 пациенток без герминальной мутации *BRCA* продемонстрирована значительная польза применения нирапариба (медиана ВВП 3,9 против 9,3 мес., HR 0,45, $p < 0,001$). При анализе опухоли на нарушения в системе гомологичной рекомбинации (HRD) с использованием анализа MyChoice (Myriad Genetics) значительное преимущество в ВВП наблюдали во всех подгруппах, включая соматические мутации *BRCA*, дикий тип *BRCA*, но HRD-положительные и негерминальные мутации *BRCA* и HRD-негативные группы. Эффект нирапариба был меньше в опухолях с отрицательным HRD. Перед исследователями встал вопрос, достаточно ли чувствителен этот анализ, чтобы он дифференцировал пациенток, которые могут или не могут иметь клинически значи-

Таблица 2. Рандомизированные исследования III фазы, демонстрирующие увеличение ВВП при применении лекарственной терапии в поддерживающем лечении

Клиническая ситуация	Дизайн исследования	Медиана ВВП, мес.
После первичного лечения	12 по сравнению 3 циклами паклитаксела	28 vs. 21; $p = 0,0035$
После первичного лечения	Продолжение бевацизумаба по сравнению с плацебо	10,3 vs. 11,2; $p < 0,001$
После первичного лечения	Продолжение бевацизумаб по сравнению с плацебо	17,3 vs. 19,0; $p = 0,004$
После первичного лечения	Пазопаниб по сравнению с плацебо	17,9 vs. 12,3; $p = 0,0021$
После второй линии лечения	Продолжение бевацизумаба по сравнению с плацебо	12,4 vs. 8,4; $p < 0,0001$
После второй и более линиях лечения	Олапариб по сравнению с плацебо	8,4 vs. 4,8; $p < 0,001$; у <i>BRCA</i> -мутированных больных 11,2 vs. 4,1; $p < 0,001$

мую пользу от нирапариба. Наиболее частыми побочными эффектами были тромбоцитопения, анемия и нейтропения (табл. 2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поддерживающая монотерапия паклитаксолом и некоторые таргетные препараты имеют преимущество в выживаемости без прогрессирования, но пока ни в одном исследовании нет увеличения продолжительности жизни пациенток. Вопрос поддерживающего лечения продолжает изучаться.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. *Bristow R.E., Tomacruz R.S., Armstrong D.K., Trimble E.L., Montz F.J.* Survival effect of maximal cytoreductive surgery for Advanced Ovarian carcinoma During the Platinum Era: A Meta Analysis // *J. Clin. Oncol.* 2002; 20(5):1248–1259.
2. *Lydiksen L., Jensen-Fangel S., Blaakaer J.* Is it possible to define an optimal time for chemotherapy after surgery for ovarian cancer? // *Gynecol. Oncol.* 2014; 133(3):454–459.
3. *Rosa D.D., Clamp A., Mullamitha S., Ton N.C., Lau S., Byrd L., Clayton R., Slade R.J., Kitchener H.C., Shanks J.H., Wilson G., McVey R., Hasan J., Swindell R., Jayson G.C.* The interval from surgery to chemotherapy in the treatment of advanced epithelial ovarian carcinoma // *Eur. J. Sur. Oncol.* 2006; 32(5):588–591.
4. *Bertelsen K., Jakobsen A., Strøyer J., Nielsen K., Sandberg E., Andersen J.E., Ahrons S., Nyland M., Hjortkjaer Pedersen P., Larsen G., et al.* A prospective randomized comparison of 6 and 12 cycles of cyclophosphamide, adriamycin, and cisplatin in advanced epithelial ovarian cancer: a Danish Ovarian Study Group trial (DACOVA) // *Gynecol. Oncol.* 1993; 49(1):30–36.
5. *Hakes T.B., Chalas E., Hoskins W.J., Jones W.B., Markman M., Rubin S.C., Chapman D., Almadrone L., Lewis J.L. (Jr.)* Randomized prospective trial of 5 versus 10 cycles of cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in advanced ovarian carcinoma // *Gynecol. Oncol.* 1992; 45(3):284–289.
6. *Lambert H.E., Rustin G.J., Gregory W.M., Nelstrop A.E.* A randomized trial of five versus eight courses of cisplatin or carboplatin in advanced epithelial ovarian carcinoma. A North Thames Ovary Group Study // *Ann. Oncol.* 1997; 8(4):327–333.
7. *Omura G., Blessing J.A., Ehrlich C.E., Miller A., Yordan E., Creasman W.T., Homesley H.D.* A randomized trial of cyclophosphamide and doxorubicin with or without cisplatin in advanced ovarian carcinoma. A Gynecologic Oncology Group Study // *Cancer.* 1986; 57(9):1725–1730.
8. *Aabo K., Adams M., Adnitt P., Alberts D.S., Athanazziou A., Barley V., Bell D.R., Bianchi U., Bolis G., Brady M.F., Brodovskiy H.S., Bruckner H., Buyse M., Canetta R., Chylak V., Cohen C.J., Colombo N., Conte P.F., Crowther D., Edmonson J.H., Gennatas C., Gilbey E., Gore M., Guthrie D., Yeap B.Y., et al.* Chemotherapy in advanced ovarian cancer: four systematic meta analyses of individual patient data from 37 randomized trials // *Advanced Ovarian Cancer Trialists' Group. Br. J. Cancer.* 1998; 78(11):1479–1487.
9. *Levin L., Hryniuk W.M.* Dose intensity analysis of chemotherapy regimens in ovarian carcinoma // *J. Clin. Oncol.* 1987; 5(5):756–767.
10. *Misset J.L., Vennin P., Chollet P.H., Pouillart P., Laplaige P.H., Frobert J.L., Castera D., Fabro M., Langlois D., Cortesi E., Lucas V., Gamelin E., Laadem A., Otero J.* Multicenter phase II/III study of oxaliplatin plus cyclophosphamide vs. cisplatin plus cyclophosphamide in chemo-naïve advanced ovarian cancer patients // *Ann. Oncol.* 2001; 12(10):1411–1415.
11. *Стенина М.Б.* Химиотерапия первой линии при раке яичников: стандарты и нерешенные вопросы // *Практическая онкология.* 2000. № 4. С. 25–30 (Stenina M.B. *Himioterapiya pervoj linii pri rake yaichnikov: standarty i nereshennyye voprosy* // *Prakticheskaya onkologiya.* 2000. № 4. S. 25–30).
12. *McGuire W.P., Hoskins W.J., Brady M.F., Kucera P.R., Partridge E.E., Look K.Y., Clarke-Pearson D.L., Davidson M.* Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer // *N. Engl. Med.* 1996; 334(1):1–6.
13. *Muggia F.M., Braly P.S., Brady M.F., Sutton G., Niemann T.H., Lentz S.L., Alvarez R.D., Kucera P.R., Small J.M.* Phase III randomized study of cisplatin versus paclitaxel versus cisplatin and paclitaxel in patients with suboptimal stage III or IV ovarian cancer: a gynecologic oncology group study // *J. Clin. Oncol.* 2000; 18(1):106–115.
14. *Piccart M.J., Bertelsen K., James K., Cassidy J., Mangioni C., Simonsen E., Stuart G., Kaye S., Vergote I., Blom R., Grimshaw R., Atkinson R.J., Swenerton K.D., Trope C., Nardi M., Kaern J., Tumolo S., Timmers P., Roy J.A., Lhoas F., Lindvall B., Bacon M., Birt A., Andersen J.E., Zee B., Paul J., Baron B., Pecorelli S.* Randomized intergroup trial of cisplatin paclitaxel versus cisplatin cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three year results // *J. Natl. Cancer Inst.* 2000; 92(9):699–708.
15. *International Collaborative Ovarian Neoplasm Group.* Paclitaxel plus carboplatin versus standard chemotherapy with either single agent carboplatin or cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in women with ovarian cancer: the ICON3 randomised trial // *Lancet.* 2002; 360(9332):505–515.
16. *Spriggs D.R., Brady M.F., Vaccarello L., Clarke-Pearson D.L., Burger R.A., Mannel R., Boggess J.F., Lee R.B., Hanly M.* Phase III randomized trial of intravenous cisplatin plus a 24 or 96 hour infusion of paclitaxel in epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study // *J. Clin. Oncol.* 2007; 25(28):4466–4471.
17. *Bolis G., Scarfone G., Polverino G., Raspagliesi F., Tateo S., Richiardi G., Melpignano M., Franchi M., Mangili G., Presti M., Villa A., Conta E., Guarnerio P., Cipriani S., Parazzini F.* Paclitaxel 175 or 225 mg per meters squared with carboplatin in advanced ovarian cancer: a randomized trial // *J. Clin. Oncol.* 2004; 22(4):686–690.
18. *Harano K., Terauchi F., Katsumata N., Takahashi F., Yasuda M., Takakura S., Takano M., Yamamoto Y., Sugiyama T.* Quality of life outcomes from a randomized phase III trial of dose dense weekly paclitaxel and carboplatin compared with conventional paclitaxel and carboplatin as a first line treatment for stage II–IV ovarian cancer: Japanese Gynecologic Oncology Group Trial (JGOG3016) // *Ann. Oncol.* 2014; 25(1):251–257.
19. *Katsumata N., Yasuda M., Isonishi S., Takahashi F., Michimae H., Kimura E., Aoki D., Jobo T., Kodama S., Terauchi F., Sugiyama T., Ochiai K.* Japanese Gynecologic Oncology Group. Long-term results of dose-dense paclitaxel and carboplatin versus conventional paclitaxel and carboplatin for treatment of advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (JGOG 3016): a randomised, controlled, open-label trial // *Lancet Oncol.* 2013; 14(10):1020–1026.
20. *Pignata S., Scambia G., Katsaros D., Gallo C., Pujade-Lauraine E., De Placido S., Bologna A., Weber B., Raspagliesi F., Panici P.B., Cormio G., Sorio R., Cavazzini M.G.,*

- Ferrandina G., Breda E., Murgia V., Sacco C., Cinieri S., Salutati V., Ricci C., Pisano C., Greggi S., Lauria R., Lorusso D., Marchetti C., Selvaggi L., Signoriello S., Piccirillo M.C., Di Maio M., Perrone F. Multicentre Italian Trials in Ovarian cancer (MITO-7); Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens et du sein (GINECO); Mario Negri Gynecologic Oncology (MaNGO); European Network of Gynaecological Oncological Trial Groups (ENGOT-OV-10); Gynecologic Cancer InterGroup (GCI) Investigators. Carboplatin plus paclitaxel once a week versus 3 weeks in patients with advanced ovarian cancer (MITO 7): a randomized, multicentre, open label, phase 3 trial // *Lancet Oncol.* 2014; 15(4):396–405.
21. Clump A., McNeish I., Dean A., et al. ICON8; A GCI Phase III Randomised Trial Evaluating Weekly Dose-Dense Chemotherapy Integration In First-line Epithelial Ovarian/fallopian Tube/ Primary Peritoneal Carcinoma Treatment; Results of Primary Progression free Survival Analysis // *Ann. Oncol.* 2017; 28(Suppl 5):v605-v649.10.1093/annonc/mdx440 (ESMO 2017 Annual Meeting).
 22. Vergote I., Tropé C.G., Amant F., Kristensen G.B., Ehlen T., Johnson N., Verheijen R.H., van der Burg M.E., Lacave A.J., Panici P.B., Kenter G.G., Casado A., Mendiola C., Coens C., Verleye L., Stuart G.C., Pecorelli S., Reed N.S. European Organization for Research and Treatment of Cancer-Gynaecological Cancer Group; NCIC Clinical Trials Group. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIc or IV ovarian cancer // *N. Engl. J. Med.* 2010; 363(10):943–953.
 23. Stoeckle E., Bourdarias L., Guyon F., Croce S., Brouste V., Thomas L., Floquet A. Progress in Survival Outcomes in Patients with Advanced Ovarian Cancer Treated by Neo Adjuvant Platinum/Taxane Based Chemotherapy and late Interval Debulking Surgery // *Ann. Surg. Oncol.* 2014; 21(2):629–636.
 24. Румянцев А.А., Тюляндина А.С., Покатаев И.А., Тюляндин С.А. Спорные вопросы оптимальной тактики хирургического лечения больных распространенным раком яичников // *Злокачественные опухоли.* 2017. Т. 7. № 3. С. 13–22 (Rumyantsev A.A., Tyulyandina A.S., Pokataev I.A., Tyulyandin S.A. Spornye voprosy optimal'noj taktiki hirurgicheskogo lecheniya bol'nyh rasprostranennym rakom yaich-nikov // *Zlokachestvennyye opuholi.* 2017. T. 7. № 3. S. 13–22.).
 25. Seward S.M., Winer I. Primary debulking surgery and neoadjuvant chemotherapy in the threatment of advanced epithelial ovarian carcinoma // *Cancer Metastasis Rev.* 2015; 34(1):5–10.
 26. Pfisterer J., Weber B., Reuss A., Kimmig R., du Bois A., Wagner U., Bourgeois H., Meier W., Costa S., Blohmer J.U., Lortholary A., Olbricht S., Stähle A., Jackisch C., Hardy-Bessard A.C., Möbus V., Quaas J., Richter B., Schröder W., Geay J.F., Lück H.J., Kuhn W., Meden H., Nitz U., Pujade-Lauraine E. AGO-OVAR; GINECO. Randomized phase III trial of topotecan following carboplatin and paclitaxel in first line treatment of advanced ovarian cancer: a gynecologic cancer intergroup trial of the AGO OVAR and GINECO // *J. Natl. Cancer Inst.* 2006; 98(15):1036–1045.
 27. Vasey P.A., Jayson G.C., Gordon A., Gabra H., Coleman R., Atkinson R., Parkin D., Paul J., Hay A., Kaye S.B. Scottish Gynaecological Cancer Trials Group. Phase III randomized trial of docetaxel carboplatin versus paclitaxel carboplatin as first line chemotherapy for ovarian carcinoma // *J. Natl. Cancer Inst.* 2004; 96(22):1682–1691.
 28. Pignata S., Scambia G., Ferrandina G., Savarese A., Sorio R., Breda E., Gebbia V., Musso P., Frigerio L., Del Medico P., Lombardi A.V., Febbraro A., Scollo P., Ferro A., Tambari S., Brandes A., Ravaioi A., Valerio M.R., Aitini E., Natale D., Scaltriti L., Greggi S., Pisano C., Lorusso D., Salutati V., Legge F., Di Maio M., Morabito A., Gallo C., Perrone F. Carboplatin plus paclitaxel versus carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin as first line treatment for patients with ovarian cancer: the MITO 2 randomized phase III trial // *J. Clin. Oncol.* 2011; 29(27):3628–3635.
 29. Bookman M.A., Brady M.F., McGuire W.P., Harper P.G., Alberts D.S., Friedlander M., Colombo N., Fowler J.M., Argenta P.A., De Geest K., Mutch D.G., Burger R.A., Swart A.M., Trimble E.L., Accario-Winslow C., Roth L.M. Evaluation of new platinum based treatment of regimens in advanced stage ovarian cancer: a phase III trial of the Gynecologic Cancer Intergroup // *J. Clin. Oncol.* 2009; 27(9):1419–1425.
 30. Alberts D.S., Liu P.Y., Hannigan E.V., O'Toole R., Williams S.D., Young J.A., Franklin E.W., Clarke-Pearson D.L., Malviya V.K., DuBeshter B. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer // *N. Engl. J. Med.* 1996; 335(26):1950–1955.
 31. Armstrong D.K., Bundy B., Wenzel L., Huang H.Q., Baergen R., Lele S., Copeland L.J., Walker J.L., Burger R.A. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer // *N. Engl. J. Med.* 2006; 354(1):34–43.
 32. Markman M., Bundy B.N., Alberts D.S., Fowler J.M., Clarke-Pearson D.L., Carson L.F., Wadler S., Sickel J. Phase III trial of standard dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high dose carboplatin followed by intravenous cisplatin and intraperitoneal cisplatin in small volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group // *J. Clin. Oncol.* 2001; 19(4):1001–1007.
 33. Fujiwara K. Three ongoing intraperitoneal chemotherapy trials in ovarian cancer // *J. Gynecol. Oncol.* 2012; 23(2):75–77.
 34. Piccart M.J., Floquet A., Scarfone G., Willemse P.H., Emerich J., Vergote I., Giurgea L., Coens C., Awada A., Vermorken J.B. Intraperitoneal cisplatin versus no further treatment: 8 year results of EORTC 55875, a randomized phase III study in ovarian cancer patients with a pathologically complete remission after platinum based intravenous chemotherapy // *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2003; 13(2):196–203.
 35. Varia M.A., Stehman F.B., Bundy B.N., Benda J.A., Clarke-Pearson D.L., Alvarez R.D., Long H.J. Intraperitoneal radioactive phosphorus (32P) versus observation after negative second look laparotomy for stage III ovarian carcinoma: a randomized trial of the Gynecologic Oncology Group // *J. Clin. Oncol.* 2003; 21(15):2849–2855.
 36. Sorbe B. Consolidation treatment of advanced (FIGO stage III) ovarian carcinoma in complete surgical remission after induction chemotherapy: a randomized, controlled, clinical trial comparing whole abdominal radiotherapy, chemotherapy, and no further treatment // *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2003; 13(3):278–286.
 37. Bolis G., Danese S., Tateo S., Rabaiotti E., D'Agostino G., Merisio C., Scarfone G., Polverino G., Parazzini F. Epidoxorubicin versus no treatment as consolidation therapy in advanced ovarian cancer: results from a phase II study // *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2006; 16(1):74–78.
 38. De Placido S., Scambia G., Di Vagno G., Naglieri E., Lombardi A.V., Biamonte R., Marinaccio M., Carteni G., Manzione L., Febbraro A., De Matteis A., Gasparini G., Valerio M.R., Danese S., Perrone F., Lauria R., De Laurentiis M., Greggi S., Gallo C., Pignata S. Topotecan compared with no therapy after response to surgery and carboplatin/paclitaxel in patients with cancer: multicenter Italian Trials in Ovarian Cancer (MITO 1) randomized study // *J. Clin. Oncol.* 2004; 22(13):2635–2642.

39. Markman M., Liu P.Y., Wilczynski S., Monk B., Copeland L.J., Alvarez R.D., Jiang C., Alberts D. Gynecologic Oncology Group. Phase III randomized trial of 12 versus 3 months of maintenance paclitaxel in patients with advanced ovarian cancer after complete response to platinum and paclitaxel based chemotherapy: a Southwest Oncology Group and Gynecologic Oncology Group trial // *J. Clin. Oncol.* 2003; 21(13):2460–2465.
40. Pecorelli S., Favalli G., Gadducci A., Katsaros D., Panici P.B., Carpi A., Scambia G., Ballardini M., Nanni O., Conte P. Phase III trial of observation versus six courses of paclitaxel in patients with advanced epithelial ovarian cancer in complete response after six courses of paclitaxel/platinum based chemotherapy: final results of the After 6 protocol 1 // *J. Clin. Oncol.* 2009; 27(28):4642–4648.
41. Berek J.S., Taylor P.T., Gordon A., Cunningham M.J., Finkler N., Orr J. (Jr.), Rivkin S., Schultes B.C., Whiteside T.L., Nicodemus C.F. Randomized, placebo controlled study of oregovomab for consolidation of clinical remission in patients with advanced ovarian cancer // *J. Clin. Oncol.* 2004; 22(17):3507–3516.
42. Hall G.D., Brown J.M., Coleman R.E., Stead M., Metcalf K.S., Peel K.R., Poole C., Crawford M., Hancock B., Selby P.J., Perren T.J. Maintenance treatment with interferon for advanced ovarian cancer: results of the Northern and Yorkshire gynaecology group randomised phase III study // *Br. J. Cancer.* 2004; 91(4):621–626.
43. Verheijen R.H., Massuger L.F., Benigno B.B., Epenetos A.A., Lopes A., Soper J.T., Markowska J., Vyzula R., Jobling T., Stamp G., Spiegel G., Thurston D., Falke T., Lambert J., Seiden M.V. Phase III trial of intraperitoneal therapy with yttrium 90 labeled HMFG1 murine monoclonal antibody in patients with epithelial ovarian cancer after a surgically defined complete remission // *J. Clin. Oncol.* 2006; 24(4):571–578.
44. Vergote I.B., Joly F., Katsaros D., Coens C., Reinthaller A., Hall M., Steer C.B., Colombo N., Lesoin A., Casado A., Petru E., Green J., Buck M., Ray-Coquard I.L., Ferrero A., Favier L., Reed N., Curve H., Jimeno A., Pujade-Lauraine E. Randomized phase III study of erlotinib versus observation in patients with no evidence of disease progression after first line platin based chemotherapy for ovarian carcinoma: A GCG and EORTC GCG study // *J. Clin. Oncol.* 2012; 30(18):LBA5000.
45. Vergote I.B., Jimeno A., Joly F., Katsaros D., Coens C., Despiere E., Marth C., Hall M., Steer C.B., Colombo N., Lesoin A., Casado A., Reinthaller A., Green J., Buck M., Ray-Coquard I., Ferrero A., Favier L., Reed N.S., Curve H., Pujade-Lauraine E. Randomized phase III study of erlotinib versus observation in patients with no evidence of disease progression after first line platin based chemotherapy for ovarian carcinoma: A GCG and EORTC GCG study // *J. Clin. Oncol.* 2014; 32(4):320–326.
46. Markman M. Maintenance chemotherapy in the management of epithelial ovarian cancer // *Cancer Metastasis Rev.* 2015; 34(1):11–17.
47. Максимов С.Я., Имянитов Е.Н., Гусейнов К.Д., Городнова Т.В. Клинические особенности BRCA-позитивного рака яичников // *Сибирский онкологический журнал.* 2013. Т. 6. № 60. С. 14–19 (Максимов С.Я., Имянитов Е.Н., Гусейнов К.Д., Городнова Т.В. Клинические особенности BRCA-позитивного рака яичников // *Сибирский онкологический журнал.* 2013. Т. 6. № 60. С. 14–19).
48. Хохлова С.В., Горбунова В.А., Любченко Л.Н., Имянитов Е.Н. BRCA-ассоциированный рак яичников (опыт отделения химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина» Минздрава России) // *Современная онкология.* 2016. № 1. С. 37–44 (Hohlova S.V., Gorbunova V.A., Lyubchenko L.N., Imyanitov E.N. BRCA-associated ovarian cancer (experience of the department of chemotherapy of FGBU «RONC im. N.N. Blohina» Minzdrava Rossii).
49. Boyd J., Sonoda Y., Federici M.G., Bogomolny F., Rhei E., Maresco D.L., Saigo P.E., Almadrones L.A., Barakat R.R., Brown C.L., Chi D.S., Curtin J.P., Poyner E.A., Hoskins W.J. Clinicopathologic features of BRCA linked and sporadic ovarian cancer // *JAMA.* 2000; 283(17):2260–2265.
50. Imyanitov E.N. Ovarian cancer genome // *Methods Mol. Biol.* 2013; 1049:3–7.
51. Deng C.X., Brodie S.G. Role of BRCA 1 and its interacting // *Bioessays.* 2010; 22(8):728–737.
52. Karami F., Mehdipour P. A comprehensive focus on global spectrum of BRCA1 and BRCA2 mutations in breast cancer // *Biomed. Res. Int.* 2013; 928562.
53. Имянитов, Е.Н. Общие представления о наследственных опухолевых синдромах // *Практическая онкология.* 2014. Т. 15. № 3. С. 101–106 (Imyanitov, E.N. Obshchie predstavleniya o nasledstvennykh opuholevykh sindromah // *Prakticheskaya onkologiya.* 2014. T. 15. № 3. S. 101–106).
54. Bolton K.L., Chenevix-Trench G., Goh C., Sadetzki S., Ramus S.J., Karlan B.Y., Lambrechts D., Despiere E., Barrowdale D., McGuffog L., Healey S., Easton D.F., Sinilnikova O., Benitez J., Garcia M.J., Neuhausen S., Gail M.H., Hartge P., Peock S., Frost D., Evans D.G., Eeles R., Godwin A.K., Daly M.B., Kwong A., Ma E.S., Lazaro C., Blanco I., Montagna M., D'Andrea E., Nicoletto M.O., Johnatty S.E., Kjar S.K., Jensen A., Hogdall E., Goode E.L., Fridley B.L., Loud J.T., Greene M.H., Mai P.L., Chetrit A., Lubin F., Hirsh-Yechezkel G., Glendon G., Andrulis I.L., Toland A.E., Senter L., Gore M.E., Gourley C., Michie C.O., Song H., Tyrer J., Whitmore A.S., McGuire V., Stieh W., Kristofferson U., Olsson H., Borg A., Levine D.A., Steele L., Beattie M.S., Chan S., Nussbaum R.L., Moysich K.B., Gross J., Cass I., Walsh C., Li A.J., Leuchter R., Gordon O., Garcia-Closas M., Gayther S.A., Chanock S.J., Antoniou A.C., Pharoah P.D. Association between BRCA1 and BRCA2 Mutations and Survival in women with Invasive Epithelial Ovarian Cancer // *JAMA.* 2012; 307(4):382–390.
55. Yang D., Khan S., Sun Y., Hess K., Shmulevich I., Sood A.K., Zhang W. Association between BRCA2 but not BRCA1 mutations and beneficial Survival, Chemotherapy sensitivity, and gene Mutator Phenotype in Patients with ovarian cancer // *JAMA.* 2011; 306(14):1557–1565.
56. Zhong Q., Peng H.L., Zhao X., Zhang L., Hwang W.T. Effects of BRCA1 and BRCA2 related Mutations on Ovarian and Breast Cancer Survival: A Meta analysis // *Clin. Cancer Res.* 2014; 21(1):211–220.
57. Imyanitov E.N., Moiseyenko V.M. Drug therapy for hereditary cancers // *Hered Cancer Clin. Pract.* 2011; 9(1):5.
58. Мамедов В.А., Бахидзе Е.В., Имянитов Е.Н. Оценка эффективности лекарственного лечения у больных раком яичников с различным статусом гена BRCA // *Сибирский онкологический журнал.* 2009. № S1. С. 129–130 (Mamedov V.A., Bahidze E.V., Imyanitov E.N. Ocenka ehffektivnosti lekarstvennogo lecheniya u bol'nyh rakom yaichnikov s razlichnym statusom gena BRCA // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal.* 2009. № S1. S. 129–130).
59. Safra T., Rogowski O., Muggia F.M. The effect of germ line BRCA mutations on response to chemotherapy and outcome of recurrent ovarian cancer // *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2014; 24(3):488–495.
60. Yang D., Khan S., Sun Y., Hess K., Shmulevich I., Sood A.K., Zhang W. Association of BRCA1 and BRCA2 mutations with survival, chemotherapy sensitivity, and gene mutator

- phenotype in patients with ovarian cancer // *JAMA*. 2011; 306(14):1557–1565.
61. Lesnock J.L., Darcy K.M., Tian C., Deloia J.A., Thrall M.M., Zahn C., Armstrong D.K., Birrer M.J., Krivak T.C. BRCA1 expression and improved survival in ovarian cancer patients treated with intraperitoneal cisplatin and paclitaxel: a Gynecologic Oncology Group Study // *Br. J. Cancer*. 2013; 108(6):1231–1237.
 62. Turner N., Tutt A., Ashworth A. Hallmarks of 'BRCAness' in sporadic cancers // *Nat Rev Cancer*. 2004; 4(10):814–819.
 63. Fong P.C., Yap T.A., Boss D.S., Carden C.P., Mergui-Roelvink M., Gourley C., De Greve J., Lubinski J., Shanley S., Messiou C., A'Hern R., Tutt A., Ashworth A., Stone J., Carmichael J., Schellens J.H., de Bono J.S., Kaye S.B. Poly(ADP-ribose) polymerase inhibition: frequent durable responses in BRCA carrier ovarian cancer correlating with platinum-free interval // *J. Clin. Oncol*. 2010; 28(15):2512–2519.
 64. Audeh M.W., Carmichael J., Penson R.T., Friedlander M., Powell B., Bell-McGuinn K.M., Scott C., Weitzel J.N., Oaknin A., Loman N., Lu K., Schmutzler R.K., Matulonis U., Wickens M., Tutt A. Oral poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer: a proof-of-concept trial // *Lancet*. 2010; 376(9737):245–251.
 65. Domchek S.M., Aghajanian C., Shapira-Frommer R., Schmutzler R.K., Audeh M.W., Friedlander M., Balmana J., Mitchell G., Fried G., Stemmer S.M., Hubert A., Rosengarten O., Loman N., Robertson J.D., Mann H., Kaufman B. Efficacy and safety of olaparib monotherapy in germline BRCA1/2 mutation carriers with advanced ovarian cancer and three or more lines of prior therapy // *Gynecol. Oncol*. 2016; 140(2):199–203.
 66. Gelmon K.A., Tischkowitz M., Mackay H., Swenerton K., Robidoux A., Tonkin K., Hirte H., Huntsman D., Clemons M., Gilks B., Yerushalmi R., Macpherson E., Carmichael J., Oza A. Olaparib in patients with recurrent high-grade serous or poorly differentiated ovarian carcinoma or triple-negative breast cancer: a phase 2, multicentre, open-label, non-randomised study // *Lancet Oncol*. 2011; 12(9):852–861.
 67. Ledermann J., Harter P., Gourley C., Friedlander M., Vergote I., Rustin G., Scott C., Meier W., Shapira-Frommer R., Safra T., Matei D., Macpherson E., Watkins C., Carmichael J., Matulonis U. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer // *N. Engl. J. Med*. 2012; 366(15):1382–1392.
 68. Ledermann J., Harter P., Gourley C., Friedlander M., Vergote I., Rustin G., Scott C.L., Meier W., Shapira-Frommer R., Safra T., Matei D., Fielding A., Spencer S., Dougherty B., Orr M., Hodgson D., Barrett J.C., Matulonis U. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial // *Lancet Oncol*. 2014; 15(8):852–861.
 69. Ledermann J.A., Harter P., Gourley C., Friedlander M., Vergote I., Rustin G., Scott C., Meier W., Shapira-Frommer R., Safra T., Matei D., Fielding A., Spencer S., Rowe P., Lowe E., Hodgson D., Sovak M.A., Matulonis U. Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: an updated analysis from a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial // *Lancet Oncol*. 2016; 17(11):1579–1589.
 70. Sandhu S.K., Schelman W.R., Wilding G., Moreno V., Baird R.D., Miranda S., Hylands L., Riisnaes R., Forster M., Omlin A., Kreischer N., Thway K., Gevensleben H., Sun L., Loughney J., Chatterjee M., Toniatti C., Carpenter C.L., Iannone R., Kaye S.B., de Bono J.S., Wenham R.M. The poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor niraparib (MK4827) in BRCA mutation carriers and patients with sporadic cancer: a phase 1 dose-escalation trial // *Lancet Oncol*. 2013; 14(9):882–892.

Поступила 2 июня 2018 г.

DRUG TREATMENT FOR PATIENTS WITH OVARIAN CANCER PART 1. THE EFFECTIVENESS OF VARIOUS REGIMENS OF CHEMOTHERAPY FOR THE FIRST LINE IN PATIENTS WITH OVARIAN CANCER

© S.V. Khokhlova, D.N. Kushlinsky, 2018

S.V. Khokhlova

Dr.Sc. (Med.), Chief Research Scientist, Chemotherapy Department,
N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow)
E-mail: svkhokhlova@mail.ru

D.N. Kushlinsky

Ph.D. (Med.), Oncogynecologist, Department of Innovative Oncology and Gynecology,
V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia (Moscow)

Presented are modern data of foreign and domestic literature concerning the issues of medicinal treatment of patients with ovarian cancer. A comparative analysis of various randomized studies of the regimens of the first and second chemotherapy lines, the role of neoadjuvant drug treatment, the effectiveness of paclitaxel in platinum-resistant tumor recurrences, as well as alternative combinations of the first line of treatment for ovarian cancer and the addition of a third cytotoxic to standard initial therapy. The clinical significance of intraperitoneal chemotherapy in the primary treatment of ovarian cancer is discussed, and the relationship between the prognosis of drug treatment and the status of BRCA1 / BRCA2 genes in patients is discussed.

Key words: ovarian cancer, drug therapy, regimens, efficacy, prognosis, BRCA1 / BRCA2 genes.

For citation: Khokhlova S.V., Kushlinsky D.N. Drug treatment for patients with ovarian cancer. Part 1. The effectiveness of various regimens of chemotherapy for the first line in patients with ovarian cancer. Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2018;21(7):21–35. <https://doi.org/10.29296/25877313-2018-07-05>.