

## ЛЕКАРСТВЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ ЧАСТЬ 2. АНТИАНГИОГЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ, ИХ СОЧЕТАНИЕ С ТАКСАНАМИ И ПРОИЗВОДНЫМИ ПЛАТИНЫ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ: ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ РЕЦИДИВОВ\*

**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, отражающие лекарственное лечение больных раком яичников. Проанализированы различные режимы антиангиогенной терапии, дана характеристика ключевых мишеней антиангиогенных препаратов (VEGF, VEGFR1-3), рассмотрены их эффективность и токсичность, сочетание в различных комбинациях с таксанами и производными платины, роль маркера СА-125 в оценке эффективности лечения у больных раком яичников. Приведены основные принципы лечения рецидивов у больных раком яичников, а также классификация рецидивов. Особое внимание уделено лекарственной терапии платиночувствительных рецидивов рака яичников.

**Ключевые слова:** рак яичников, антиангиогенная терапия, классификация рецидивов, платиночувствительные рецидивы, лечение.

**Для цитирования:** Хохлова С.В., Кушлинский Д.Н. Лекарственное лечение больных раком яичников. Часть 2. Антиангиогенные препараты, их сочетание с таксанами и производными платины в лечении больных раком яичников: основные принципы терапии рецидивов. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2018;21(8):13–26. <https://doi.org/10.29296/25877313-2018-08-03>

### АНТИАНГИОГЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

В связи с обнаружением зависимости между ростом опухоли и ангиогенезом появились ингибирующие ангиогенез препараты, которые впоследствии подтвердили свою эффективность.

Мишенью для низкомолекулярных ингибиторов тирозинкиназ являются рецепторы семейства VEGFR, PDGFR и FGFR. К настоящему времени имеются результаты целого ряда III фазы клинических исследований, в которых оценивались эффективность препаратов, воздействующих на данные мишени: ингибитор VEGFR и PDGFR и FGFR (нинтеданиб), селективный ингибитор VEGFR-1-3, PDGFRb и c-KIT (пазопаниб), ингибитор VEGFR-1-3 (цедираниб), анти-VEGF моноклональные антитела (бевацизумаб, или авастин).

*Бевацизумаб (авастин)* – один из первых препаратов, изучаемых в III фазе рандомизированных исследований, представляет собой моноклональное антитело к VEGF [1, 2].

В исследовании GOG-218 все пациенты, рандомизированные в три группы, получали стандартную комбинацию паклитаксела с карбоплатином: в 1-й группе вместе с химиотерапией пациенты получали плацебо, во 2-й группе вместе с химиотерапией на протяжении 6 циклов лечения больные получали бевацизумаб в дозе 15 мг/кг и далее до прогрессирования плацебо, в 3-й группе пациентки получали вместе с химиотерапией бевацизумаб в дозе 15 мг/кг и далее в поддерживающем режиме до 16 введений один раз в 3 недели. В это исследование были включены 1873 больных с III и IV стадией заболевания из четырех стран. Примерно 30% больных была выполнена оптимальная циторедукция и 60% – субоптимальная циторедукция, остальным хирургическое лечение не проводилось в связи с IV стадией заболевания.

Эффективность лечения и прогрессирование заболевания оценивалась по критериям RECIST, уровню маркера СА-125 и симптоматическому

\* Часть 1 опубликована в журнале «Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии», № 7, т. 21, 2018 г.

прогрессированию. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) была значительно выше в группе с добавлением к химиотерапии бевацизумаба и далее лечением бевацизумабом в поддерживающем режиме по сравнению с одной химиотерапией (14,1 мес. по сравнению с 10,3 мес.;  $p < 0,0001$ , HR (*hazard ratio*, отношение рисков) 0,717, 95% ДИ (доверительный интервал) 0,625–0,825). Добавление бевацизумаба только к химиотерапии не привело к улучшению результатов лечения по сравнению с одной химиотерапией (10,3 мес. по сравнению с 11,2 мес.;  $p < 0,08$ , HR 0,908, 95% ДИ 0,759–1,040). В данном исследовании граница  $p = 0,0116$ . Максимальное различие кривых выживаемости без прогрессирования между группой пациентов с бевацизумабом в поддерживающем режиме и группой больных с одной химиотерапией отмечалось на 15 мес. с конвергенцией кривых на 24 мес. По критерию RECIST и симптоматическому рецидиву ВБП увеличилась до 12 мес. в группе больных с одной химиотерапией и до 18 мес. – в группе пациенток с добавлением бевацизумаба к химиотерапии и далее в поддерживающем режиме. Эти данные оказались схожими с показаниями ВБП у больных высокого риска в исследовании ICON7, где CA-125 не оценивался.

В исследовании GOG-218 не было отмечено существенной разницы в общей выживаемости между группами больных (в группе с одной химиотерапией выживаемость составила 40,6 мес. по сравнению с 43,8 мес. в группе больных, получавших бевацизумаб с химиотерапией и далее в поддерживающем режиме ( $p = 0,0641$ , HR 0,879, 95% ДИ 0,745–1,038)). Однако при анализе продолжительности жизни больных с IV стадией заболевания наблюдались достоверно лучшие показатели выживаемости в группе пациенток, получавших бевацизумаб (32,8 мес. по сравнению с 40,6 мес.; HR 0,72, 95% ДИ 0,53–0,97). Из проявлений токсичности только гипертония ( $\geq 2$ -й степени) была достоверно выше в группе с бевацизумабом и привела к прекращению лечения у 2,4% пациенток. Другие виды токсичности ( $\geq 3$ -й степени): нейтропения, тромбоцитопения, протеинурия, желудочно-кишечные перфорации, свищи, нарушение заживления ран встречались с равной частотой.

В исследовании ICON7 сравнивалась стандартная комбинация паклитаксела с карбоплатином

и паклитаксела и карбоплатина с добавлением бевацизумаба каждые три недели вместе с химиотерапией и далее в поддерживающем режиме до 12 циклов [3]. Доза бевацизумаба была наполовину меньше, чем в исследовании GOG-218. С декабря 2006 г. по февраль 2009 г. было рандомизировано 1528 женщин в 263 центрах. В исследование были включены больные как с I–IIA стадиями светлоклеточной аденокарциномой яичников, так и с IIB–IV стадиями рака яичников. При анализе ВБП в зависимости от риска развития рецидивирования преимущество от добавления бевацизумаба было более значительным (5,4 мес.) у пациенток с высоким риском, т.е. у больных с IV стадией и с III стадией с остаточной опухолью более 1 см. Результаты III фазы исследований антиангиогенной терапии в лечении больных первичным раком яичников представлены в табл. 1.

Частота нежелательных явлений (гипертония, протеинурия, тромбозы, кишечные перфорации) в исследовании ICON7 была сопоставимой с предыдущими исследованиями. Медиана продолжительности жизни была оценена в 2013 г., где не наблюдалось никаких различий между группами в общей популяции пациенток (58,6 мес. по сравнению с 58,0 мес.; HR 0,99,  $p = 0,85$ ). Интересным фактом оказалось значительное преимущество от добавления бевацизумаба (9,4 мес.) в подгруппе пациенток с высоким риском прогрессирования (III стадия заболевания с остаточной опухолью более 1 см и IV стадия вне зависимости от объема остаточной опухоли). Продолжительность жизни (ПЖ) в группе больных, получавших лечение с бевацизумабом, составила 39,7 мес. по сравнению с 30,3 мес. у пациенток, леченных без него ( $p = 0,0072$ ).

*Пазопаниб* – препарат, продемонстрировавший во II фазе исследований при раке яичников хорошие результаты лечения. Это послужило поводом к планированию и проведению III фазы рандомизированного исследования (AGO-OVAR16) по изучению в поддерживающем режиме пазопаниба (800 мг) по сравнению с плацебо сроком на 2 года после эффекта на платиносодержащей химиотерапии [7]. В группе больных, получавших пазопаниб, отмечено значительное преимущество по медиане ВБП (17,9 мес. по сравнению с 12,3 мес.; HR 0,766,  $p = 0,0021$ ). Из токсичности 3-й и 4-й степени наблюдались гипертония, нейтропения, печеночная токсичность и диарея.

**Таблица 1. Результаты III фазы исследований антиангиогенной терапии 1-й линии лечения больных раком яичников**

Исследование	Число больных	Характеристика больных	Режим лечения	Токсичность (гр. 3–4)	ВБП, мес.	ОВ, мес.
GOG-218 [4, 5]	1873	III–IV стадии, ECOG 0–2	Карбоплатин (AUC5) + паклитаксел (175) + плацебо. Карбоплатин (AUC5) + паклитаксел (175) + авастин (15) + плацебо. Карбоплатин (AUC5) + паклитаксел (175) + авастин(15) + бевацизумаб (15) (поддерживающий)	ГБ (22%), кишечная перфорация (2,6%), протенинурия (1,6%), венозная тромбоземболия (6,7%)	10,3 vs 11,2 vs 14,1; HR 0,717; 95% ДИ 0,625–0,824; $p < 0,001$	40,6 vs 38,6 vs 43,8; HR 0,879; 95% ДИ (0,745–1,038); $p = 0,0641$
ICON7 [6]	1528	I–IIa (светлоклеточный, Gr-3), III–IV стадии ECOG	Карбоплатин (AUC5) + паклитаксел (175) + плацебо. Карбоплатин (AUC5) + паклитаксел (175) + авастин(7,5) + бевацизумаб (7,5) (поддерживающий)	Кровотечение (1%), ГБ (6%), венозная тромбоземболия (4%), кишечная перфорация (1%), нейтропения (17%)	17,3 vs 19,0; HR 0,81; 95% ДИ 0,70–0,94; $p = 0,0041$	58,6 vs 58 HR 0,99; 95% ДИ (0,85–1,14); $p = 0,85$
AGO-OVAR16 [7]	940	Нет прогрессирования после $\geq 5$ курсов ХТ, II–IV стадии	Пазопаниб (800 мг) $\times 24$ мес. vs плацебо	Пазопаниб (26%) vs плацебо (11%) ГБ, диарея, тошнота, слабость, нейтропения	17,9 vs 12,3; HR 0,766; 95%ДИ 0,64–0,91; $p = 0,0021$	Не достигнута
AGO-OVAR12/LUME-Ovar 1 [8]	1366	III–IV стадии ECOG-0-2	Карбоплатин (AUC5) + паклитаксел (175) + плацебо. Карбоплатин (AUC5) + паклитаксел (175) + нинтеданиб – 200 мг $\times 2$ раза/д + нинтеданиб – 200 мг $\times 28$ мес. (поддерживающий)	Нейтропения (44%), анемия (14%), тромбоцитопения (18%), диарея (20%), повышение АЛТ (15%), повышение АСТ (7%), ГБ и слабость (4%)	17,3 vs 16,6; HR 0,84; 95% ДИ 0,72–0,98; $p = 0,0239$ (RECIST и CA-125)	Не достигнута

Примечание: ГБ – гипертоническая болезнь; ХТ – химиотерапия; ОВ – общая выживаемость; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратаминотрансфераза.

*Нинтеданиб* – антиангиогенный препарат, применяемый в 1-й линии химиотерапии и далее в поддерживающем режиме. В 2013 г. были продемонстрированы результаты III фазы исследования (AGO-OVAR12/LUME-Ovar13) по его изучению [8]. В исследование были включены 1366 пациентов с III–IV стадиями заболеваниями, и рандомизация была либо в группу с одной химиотерапией, либо в группу с химиотерапией и нинтеданибом – 200 мг 2 раза в день вместе с химиотерапией и да-

лее в поддерживающем режиме до 120 недель (28–30 мес.). Выживаемость без прогрессирования не различалась между группами (17,3 мес. по сравнению с 16,6 мес.; HR 0,84, 95% ДИ 0,72–0,98,  $p = 0,0239$ ). У пациенток высокого риска (III–IV стадии заболевания и с остаточной опухолью более 1 см) также не наблюдалось преимущества в показателях выживаемости без прогрессирования (12,7 мес. по сравнению с 11,3 мес.; HR 0,99, 95% ДИ 0,84–1,34). Достоверно лучшие показатели ВБП от добавления

нинтеданиба отмечались у больных низкого риска (II–III стадии и наличием остаточной опухоли менее 1 см) (27,1 мес. по сравнению с 20,8 мес.; HR 0,74, 95% ДИ 0,61–0,81).

Таким образом, из антиангиогенных препаратов только бевацизумаб и пазопаниб демонстрировали значимые преимущества в выживаемости без прогрессирования больных первичным раком яичников, но без улучшения общей выживаемости. Поскольку установлено преимущество в общей выживаемости при добавлении бевацизумаба к лечению пациенток раком яичников с высоким риском прогрессирования, данный препарат вошел в стандарты лечения для этой группы больных.

### **РОЛЬ МАРКЕРА СА-125 В МОНИТОРИНГЕ ПАЦИЕНТОК ПОСЛЕ ПЕРВИЧНОГО ЛЕЧЕНИЯ**

По рекомендациям NCCN (National Comprehensive Cancer Network), при наблюдении за пациенткой после первичного лечения маркер СА-125 не входит в стандарты оценки эффективности лечения. Прогрессирование заболевания устанавливается на основании только объективных методов обследования (компьютерной томографии – КТ). Повышение маркера СА-125 может быть приблизительно у 1/3 больных до появления очагов рецидива по объективным методам обследования, особенно при низкодифференцированных серозных аденокарцинах, и до появления симптомов заболевания. Если развился рецидив заболевания, то целью лечения является продление жизни пациентки, не ухудшая качество ее жизни. До сих пор нет ясности, поможет ли в продлении жизни больных начало терапии больных раком яичников только при фиксации прогрессирования заболевания по маркеру без клинических проявлений процесса. Выяснить это решили европейские исследователи, организовавшие исследование III фазы OV-05/ EORTC55955, в котором рандомизировали 1442 пациентки с клиническим полным эффектом после первичного лечения и наблюдали за уровнем СА-125. Пациентки были рандомизированы в две группы: 1-я – при 2-кратном повышении маркера от верхней границы нормы больные сразу получали химиотерапию, 2-я – при повышении маркера была выбрана выжидательная тактика и начинали лечение только с появлением клинических признаков прогрессирования [9]. У 20% пациенток отмечали повышение маркера в течение 6 мес. после окончания первичного лечения, у 33% – между 6 и 12 мес. после окончания

первичного лечения и у 45% – после 12 мес. и более после окончания первичного лечения. Лечение в группе больных с прогрессивным повышением маркера было начато на 4,8 мес. раньше по сравнению с группой пациенток, которых начинали лечить с появлением клинических симптомов заболевания. Однако продолжительность жизни была одинаковой в двух группах (25,7 мес. у женщин с ранним началом лечения и 27,1 мес. – у больных, лечение которых начиналось с появлением клинических симптомов заболевания). Самым важным фактором отмечено лучшее качество жизни больных, лечение которым откладывали до появления клинических признаков прогрессирования.

Этот вопрос до сих пор дискутируется, так как не все клиницисты согласны с таким подходом, потому что появившиеся симптомы заболевания могут уже отмечаться с появлением явлений непроходимости вследствие механического сдавления опухолью петель кишок. В настоящее время нет убедительных рекомендаций о необходимости включения определения уровня маркера СА-125 в процессе наблюдения за пациентками после первичного лечения.

### **РОЛЬ МАРКЕРА СА-125 В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ**

В некоторых исследованиях показана корреляция высокого уровня СА-125 с размером опухоли, и сохранение ее далее после каждого курса лечения. Многие исследования продемонстрировали прогностическую значимость быстрой нормализации маркера СА-125 после первичного лечения. Например, в одном исследовании медианы ВВП и продолжительности жизни у женщин с III–IV стадиями заболевания, у которых маркер был менее 35 ЕД/мл после 3-го курса химиотерапии, составила соответственно 18 и 42 мес. по сравнению с 9 и 22 мес. у больных, нормализацию маркера у которых не наблюдали ( $p < 0,001$ ) [10]. Маркер также учитывается для оценки эффекта 2-линии лечения. G.J. Rustin et al. разработали критерии для оценки эффекта СА-125, где ответом считается снижение маркера более чем на 50 и 75% [11]. T.J. Herzog et al. в исследовании OVA-301, целью которого было сравнение комбинации трабектедина с пегилированным липосомальным доксорубицином (ПЛД), изучали конкордантность между ответом по маркеру СА-125 (критерий Rustin), где 50%-ное снижение маркера от исходного считалось ответом на лечение, и критерием RECIST [82]. Кон-

кордантность между ответом СА-125 и критерием RECIST составила 79%. В 89–90% случаев маркерный эффект был предиктором радиологического эффекта. Однако маркерный эффект не всегда служил предиктором радиологического ответа. Часто радиологический эффект предшествовал снижению маркера у большого числа пациенток, и маркерное прогрессирование предшествовало прогрессированию по критериям RECIST у 35% пациенток с медианой времени 8,4 недели [12]. В этой связи особенно осторожно следует подходить к лечению многократно леченных пациенток и не менять терапию на основании только повышения маркера. P. Sabbatini et al. отмечали, что у половины пациенток, леченных ПЛД, наблюдалось снижение маркера СА-125 при зафиксированном объективном ответе по данным КТ перед 3-м курсом терапии [13].

Остается открытым вопрос об оценке эффекта таргетной терапии. В исследовании GOG-218 у части пациенток на поддерживающей терапии бевацизумабом отмечался подъем маркера СА-125 при зафиксированной по критериям RECIST стабилизации заболевания. Но так как исследование европейское, для оценки эффекта были использованы критерии GCIg, поэтому данная ситуация была расценена как прогрессирование заболевания.

Таким образом, использовать сывороточный маркер СА-125 в качестве оценки эффективности лечения больных раком яичников и прекращать терапию на основании только маркерного прогрессирования не всегда оправдано.

## ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ РЕЦИДИВОВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ

**Классификация рецидивов.** На современном этапе рецидивы рака яичников подразделяют в зависимости от времени окончания первичного лечения. Поскольку классификация была составлена еще в 1990-е гг., когда в арсенале химиотерапевтов были в основном платиновые препараты, рецидивы делили в зависимости от чувствительности к платине и подразделяли на *платинорефрактерные*, возникающие на фоне первичного лечения, *платинорезистентные*, возникшие ранее чем через 6 мес. от окончания первичного лечения и *платиночувствительные*, появившиеся более чем через 6 мес. от окончания первичного лечения. Примерно у 10% пациенток развивается рефрактерный рецидив, у 15% – резистентный и приблизительно у 75% женщин – платиночувствительный рецидив рака яич-

ников [14–17]. В настоящее время отдельно выделяют частично платиночувствительные рецидивы рака яичников (рецидивы, возникшие в интервале от 6 до 12 мес. от окончания первичного лечения).

**Лечение больных раком яичников с первым рецидивом.** Классификация рецидивов изначально составлялась в зависимости от прогрессирования после первичного лечения.

В 1991 г. M. Markman et al. опубликовали ретроспективный обзор лечения 72 пациенток, у которых после первичной платиновой терапии был отмечен эффект и на последующую платиновую терапию [18]. Интервал времени между двумя платиновыми режимами лечения назвали «бесплатиновый». Объективный ответ у пациенток с бесплатиновым интервалом от 5 до 12 мес. составил 27%, от 13 до 24 мес. – 33%, а при бесплатиновом интервале более 24 мес. объективный ответ был зафиксирован у 59% пациенток. В этом исследовании 35% больных получали бесплатиновую терапию между платиновыми препаратами. Эффективность платиновой терапии в зависимости от интервала времени после окончания последнего лечения (интервала без прогрессирования) при прогрессировании менее чем через 12 мес. лечения составила 26%, от 13 до 24 мес. – 33%, эффективность препаратов платины после 24 мес. после окончания любой терапии – 77%, в том числе 32% полных ремиссий, подтвержденных хирургически при повторной операции. То есть эффект платиновой реиндукции зависит от интервала времени после окончания любого лечения и не зависит от того, было ли лечение платиновой терапией. M.E. Gore et al. сообщили о 53% эффективности лечения у 45 больных при бесплатиновом интервале более чем через 18 мес. и 17% – при интервале менее 18 мес. [19]. Всех пациенток лечили платиновой терапией. В 1-й и во 2-й линии терапии продолжительность жизни от начала лечения рецидива составила 221 день у больных с развитием его ранее чем через 18 мес. и 486 дней у больных с развитием рецидива более чем через 18 мес. ( $p = 0,0026$ ), различия достоверны [19–21]. Непонятно, почему выбрали именно 6-месячный рубеж, ведь различия в эффекте платиновой терапии в этих исследованиях наблюдали только после 18 или 24 мес.

Все последующие исследования проводили отдельно для пациенток с платинорезистентным рецидивом (прогрессирование менее чем 6 мес. от последней платиновой химиотерапии) и платиночувствительным (прогрессирование развивалось бо-

лее чем через 6 мес. после последней платиновой терапии). Уточним, что *бесплатиновый интервал* – интервал от окончания лечения платиновыми производными до повторной платиновой терапии, а если используется неплатиновая терапия, то правильнее применять термин *интервал без прогрессирования*.

Интервал без прогрессирования после первичного лечения оказался предиктором как эффекта последующей терапии, в том числе и неплатиновой, так и общей выживаемости. Аналогичную эффективность неплатиновой и платиновой (общепринятой) терапии продемонстрировало исследование OVA-301. В рандомизированном исследовании по сравнению ПЛД с комбинацией ПЛД + трабектедин в качестве 2-й линии химиотерапии продолжительность жизни больных при лечении комбинацией цитостатиков составила 13,6 мес. для женщин с интервалом без прогрессирования менее чем 6 мес., 20,3 мес. – для женщин с интервалом без прогрессирования от 6 до 12 мес. и 32,5 мес. – для пациенток с интервалом без прогрессирования более 12 мес. [22]. Это исследование продемонстрировало, что эффект неплатиновой терапии также зависит от интервала с момента окончания первичного лечения.

Е.А. Eisenhauer et al. анализировали 704 пациентки с рецидивом заболевания, возникшем после первичного лечения, и у которых лечение 2-й линии химиотерапии варьировало в зависимости от исследований [23]. Независимым предиктивным фактором объективного ответа на 2-ю линию химиотерапии являлся наибольший размер опухоли менее 5 см, наличие нескольких метастатических очагов поражения и серозная аденокарцинома. Время возникновения рецидива после первичного лечения не показало прогностической роли. С.К. Lee et al. опубликовали нормограмму предиктивных признаков выживаемости без прогрессирования у женщин с платиночувствительным рецидивом рака яичников [24]. Самым важным негативным фактором ВВП считался большой размер опухоли. Другие статистически значимые факторы, показавшие низкие цифры ВВП при многофакторном анализе: интервал без прогрессирования, уровень СА-125 (чем выше, тем хуже), число пораженных органов и число лейкоцитов [24].

Таким образом, анализ исследований, на основании которых рубежом чувствительности к препа-

ратам платины был выбран 6-месячный интервал, показывает, что доказательная база для такого утверждения крайне неубедительна. При появлении большого количества активных неплатиновых препаратов требуется определить место и препаратам платины, и неплатиновым агентам в лечении рецидивов рака яичников.

**Лечение больных с рецидивом рака яичников, развившимся более чем через 6 мес. после окончания первичной терапии (платиночувствительный рецидив).** Во всех исследованиях по изучению лечения при платиночувствительном рецидиве рака яичников считался интервал от окончания первичного лечения более чем 6 мес. Эффективность монотерапии препаратами платины изучалась в нескольких мультицентровых исследованиях у женщин с платиночувствительным рецидивом рака яичников, и эффект составил от 30 до 50% [25, 26]. Чем больше бесплатиновый интервал, тем выше эффект препаратов платины. Объективный ответ в мультицентровых исследованиях монотерапии паклитакселом, топотеканом и ПЛД у пациенток с платиночувствительным рецидивом составил от 20 до 35% [25, 27]. К сожалению, очень мало исследований, сравнивающих напрямую монотерапию препаратами платины с другими неплатиновыми препаратами у пациенток с платиночувствительным рецидивом рака яичников.

В исследовании EORTCGG (European Organization for Research and Treatment of Cancer Gynecology Group) было рандомизировано 86 женщин либо в группу с паклитакселом, либо в группу с элоксатином. Объективный ответ у больных с платинорезистентным рецидивом на лечение паклитакселом составил 16%, на элоксатин – 6%, а у пациенток с платиночувствительным рецидивом – на 20 и 38% соответственно [28, 29]. На основании такого небольшого исследования сделать какие-либо выводы невозможно.

Результаты нескольких ретроспективных исследований у женщин с платиночувствительным рецидивом рака яичников (интервал более 6 мес.) продемонстрировали высокий эффект комбинации паклитаксела с карбоплатином (70–90%) [29, 30]. Было проведено несколько рандомизированных исследований, сравнивающих платиносодержащие комбинации с монотерапией препаратами платины [25, 32, 33]; результаты представлены в табл. 2.

**Таблица 2. Результаты рандомизированных исследований, сравнивающих комбинированную платиновую терапию с монотерапией платиновыми производными**

Автор (год)	Число больных	Режим лечения	ОЭ, %	Медиана	
				ВБП	ПЖ
Bolis (2001) [34]	190	Карбоплатин vs карбоплатин+эпидоксорубицин	56 vs 62; $p = NS$	3-летняя 12% vs 25%	3-летняя 29% vs 42%; $p = NS$
Cantu M.G. et al. (2002) [32]	97	Паклитаксел vs САР	45 vs 55; $p = NS$	9 мес. vs 16 мес.	26 мес. vs 35 мес.
Parmar M.K. et al. (2003) [35] (ICON4/AGO-OVAR 2.2)	802	САР или карбоплатин vs препараты платины + паклитаксел	54 vs 66; $p = 0,06$	10 мес. vs 13 мес.	24 мес. vs 29 мес.
Pfisterer J. et al. (2006) [33]	356	Карбоплатин vs карбоплатин+гемцитабин	31 vs 47; $p = 0,0016$	5,8 мес. vs 8,6 мес.	17,3 мес. vs 18 мес.
Alberts (2008) [36]	61	Карбоплатин vs карбоплатин + ПЛД	32 vs 67; $p = 0,02$	8 мес. vs 12 мес.; $p = 0,06$	18 мес. vs 26 мес.; $p = 0,02$
Monk (2010) [37]	218	ПЛД vs ПЛД + трабектедин	22,6 vs 35,3	8,9 мес. vs 11,1 мес.	24,1 мес. (БПИ >12 мес.); 16,4 мес. (БПИ 6-12 мес.); 36,5 мес. (БПИ >12 мес.); 22,4 мес. (БПИ 6-12 мес.)
Pujade-Lauraine E. et al. (2010, 2012) [38, 39]	466	Карбоплатин + ПЛД vs карбоплатин + паклитаксел	Не оценено	11,3 мес. vs 9,2 мес.	Нет различий

Примечание: ОЭ – объективный эффект, САР – циклофосфамид+доксорубицин+цисплатин; NS – различия недостоверны; БПИ – бесплатиновый интервал.

В этих исследованиях продемонстрированы лучшие объективный ответ и ВБП при лечении комбинацией препаратов по сравнению с монотерапией. В исследованиях ICON4/AGO-OVAR 2.2 (комбинированный анализ двух параллельных исследований) сравнивался паклитаксел с препаратами платины с другой платиновой терапией (комбинации САР, монотерапия карбоплатином), при этом эффективность монотерапии карбоплатином составила 71%, комбинации САР – 17% и остальные нетаксановые комбинации – 12%. Показано преимущество применения комбинации паклитаксела с препаратами платины над другими комбинациями в выживаемости – 5 мес. (24 мес. – медиана продолжительности жизни при лечении препаратами платины и 29 мес. – при лечении

комбинацией с таксанами и производными платины) [35]. Примерно 40% пациенток получали при первичном лечении таксаны. Однако среди пациенток, не получавших таксаны при первичном лечении, 31% получали их во время прогрессирования, поэтому оценивать результаты выживаемости сложно. Все другие исследования не демонстрировали преимущества между группами по показателю общей выживаемости.

В Европейском исследовании, сравнившем карбоплатин с карбоплатином и гемцитабином, не показано различий в общей выживаемости, однако частота полных эффектов в группе при монотерапии карбоплатином составила 6% по сравнению с 15% в группе женщин, которые получали комбинацию цитостатиков, и при лечении комбиниро-

ванной терапией ВБП была выше. Не выявлено различий при оценке качества жизни пациенток между группами. Различия отмечались в токсическом спектре, значительно выше была гематологическая токсичность в комбинированном рукаве: 27% по сравнению с 8% 3–4-й степени токсичности, 70% по сравнению с 12% 3–4-й степени нейтропении и 35% по сравнению с 11% 3–4-й степени тромбоцитопении. В некоторых исследованиях сравнивались комбинированные платиновые комбинации между собой. В исследовании CALYPSO проведено сопоставление комбинаций ПЛД с карбоплатином и паклитаксела с карбоплатином. Комбинация с ПЛД показала преимущество по выживаемости без прогрессирования над комбинацией с паклитакселом и меньший процент нейропатий и алопеций. Однако при лечении ПЛД отмечался больший процент другой токсичности: тошнота, мукозиты, ладонно-подошвенный синдром [40]. В исследовании NECTOR сравнивалась комбинация топотекана 0,75 мг/м<sup>2</sup> в 1-, 2-, 3-й дни и карбоплатина в дозе AUC5 со стандартной комбинацией паклитаксела с карбоплатином, либо гемцитабина с карбоплатином, либо ПЛД с карбоплатином. Не было различий ни в объективных ответах, ни в показателях выживаемости без прогрессирования, ни в продолжительности жизни [41], т.е. для лечения пациенток с рецидивами рака яичников, возникшими более чем через 6 мес. после окончания первичной терапии, рекомендуют комбинированные платиносодержащие режимы химиотерапии.

Вследствие того, что сравнимы отдаленные результаты лечения пациенток комбинацией ПЛД и трабектедина с платиносодержащими комбинациями, данный режим также рекомендован как альтернативный.

**Бевацизумаб в лечении платиночувствительного рецидива у больных раком яичников.** При платиночувствительном рецидиве рака яичников проведено исследование III фазы [42]. Это многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, в которое включали пациенток с прогрессированием заболевания после 1-й линии платиносодержащей химиотерапии более чем через 6 мес. В исследовании было рандомизировано 484 пациентки, которые получали химиотерапию гемцитабином 1000 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 8-й дни и карбоплатином AUC4 в 1-й день 3-недельного цикла в течение 6–10 циклов с плацебо или с бевацизумабом в дозе 15 мг/кг вместе с химиотерапией и далее до прогрессирования заболевания в

поддерживающем режиме каждые 3 недели. Прогрессирование заболевания определяли по критериям RECIST. Изолированное увеличение маркера СА-125 не рассматривали как прогрессирование заболевания. Результаты лечения подтвердили преимущество для тех пациенток, которые получали бевацизумаб, в увеличении выживаемости без прогрессирования на 4 мес. (8,4 мес. по сравнению с 12,4 мес.; HR 0,484, 95% ДИ 0,388–0,605,  $p < 0,0001$ ). Также в исследовании продемонстрировано увеличение частоты объективного ответа в группе с бевацизумабом (78,5% против 57,4%;  $p < 0,0001$ ). Результаты общей выживаемости были сходными в обеих группах пациенток (33,4 мес. по сравнению с 33,7 мес.;  $p = 0,8422$ ). Отсутствие различий общей выживаемости можно объяснить отчасти тем, что 31% пациенток из группы плацебо получали бевацизумаб после прогрессирования и, возможно, различиями в последующей терапии между группами, участвовавшими в исследовании. Среди наиболее значимых нежелательных явлений 3–4-й степени в группе с бевацизумабом отмечали: гипертензию (17,4%), протеинурию (8,5%), кровотечения (5,7%), венозные тромбозы (4%). Ни одного случая перфораций кишечника не было зарегистрировано. Таким образом, на основании лучших результатов лечения при добавлении бевацизумаба к стандартной химиотерапии этот режим рекомендован для лечения данной группы больных.

Результаты рандомизированного исследования GOG-0213, сравнивающее карбоплатин и паклитаксел с бевацизумабом или без него у пациенток с платиночувствительным рецидивом, показали, что добавление бевацизумаба к стандартной химиотерапии с последующей поддерживающей терапией до прогрессирования улучшило медиану общей выживаемости (42,2 мес., 95% ДИ 37,7–46,2 против 37,3 мес., 95% ДИ 32,6–39,7) [43].

**Цедираниб в лечении платиночувствительного рецидива у больных раком яичников.** Цедираниб – пероральный ингибитор тирозинкиназы рецепторов VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, рецептора плазмочитарного фактора роста (PDGFR) и c-Kit. Во II фазе исследований у женщин с рецидивом рака яичников ежедневный прием по 45 мг цедираниба пришлось уменьшить до 30 мг из-за токсичности. Частота объективного ответа у больных с платиночувствительным рецидивом заболевания составила 41%. Медиана выживаемости без прогрессирования – 4,1 мес., а меди-



ана общей выживаемости – 11,9 мес. Токсичность в основном включала: диарею, артериальную гипертензию, слабость и потерю аппетита [44, 45].

В 2013 г. опубликованы данные исследования III фазы ICON6 у больных с платиночувствительным рецидивом рака яичников, в котором сравнивали три группы больных: 1-я – с использованием химиотерапии карбоплатином AUC4 + паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup>; 2-я – с химиотерапией с одновременным добавлением цедираниба; 3-я – с химиотерапией с одновременным добавлением цедираниба и далее в поддерживающем режиме до прогрессирования. Цедираниб применяли в дозе 20 мг в сутки [46]. В этом исследовании не отмечено достоверных различий между группой пациенток, получавших химиотерапию в комбинации с цедиранибом, и группой пациенток, получавших только химиотерапию; отмечалось достоверное пре-

имущество только в группе пациенток, которые после химиотерапии с добавлением цедираниба получали его в поддерживающем режиме. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 9,4 мес. в группе больных с одной химиотерапией по сравнению с 12,5 мес. в группе больных с поддерживающей терапией цедиранибом (HR 0,57, 95% ДИ 0,45–0,74,  $p = 0,024$ ). Также отмечены достоверные различия в медиане продолжительности жизни между больными, получавшими поддерживающую терапию цедиранибом, и больными, получавшими только химиотерапию (17,6 мес. по сравнению с 20,3 мес., HR 0,70, 95% ДИ 0,51–0,99,  $p = 0,042$ ). Из токсичности 3–4-й степени в группе с цедиранибом отмечали: гипертензию (7%), диарею (5%), слабость (20%), изменение голоса (21%) и кровотечения (25%). Сравнение исследований OCEANS и ICON6 представлены в табл. 3.

**Таблица 3. Результаты сравнения исследований OCEANS и ICON6**

Исследование	Число больных	Режим лечения	Медиана ВБП, мес.	Медиана ПЖ, мес.
OCEANS [112]	484	Карбоплатин – AUC4 в 1-й день + гемцитабин – 1000 мг/м <sup>2</sup> в 1-й и 8-й дни. Карбоплатин – AUC4 в 1-й день + гемцитабин – 1000 мг/м <sup>2</sup> в 1-й и 8-й дни + бевацизумаб – 15 мг/кг в течение трех недель	8,4 vs 12,4; HR 0,484; 95% ДИ 0,388–0,605; $p < 0,0001$	35,2 vs 33,3; $p = 0,8422$
ICON6 [116]	456	Карбоплатин – AUC4 в 1-й день + паклитаксел – 175 мг/м <sup>2</sup> в 1-й день. Карбоплатин – AUC4 в 1-й день + паклитаксел – 175 мг/м <sup>2</sup> в 1-й день + цедираниб – 20 мг/сут + цедираниб до прогрессирования	9,4 vs 12,5; HR 0,57; 95% ДИ 0,45–0,74; $p = 0,0024$	17,6 vs 20,3; HR 0,70; 95% ДИ 0,51–0,99; $p = 0,042$

Обращают на себя внимание низкие цифры продолжительности жизни в исследовании с цедиранибом. Можно предположить различное лечение после исследования и, возможно, вообще его отсутствие в связи с различной доступностью препаратов в разных странах. Но пока полной информации об этом исследовании нет, делать какие-либо предположения трудно.

Сведений о лечении при платиночувствительных рецидивах со сроком развития более чем через 12 мес. после окончания первичной терапии нет, имеются только результаты подгрупповых анализов в исследованиях OVA-301, где ВБП группе ПЛД с трабектедином составила 11,1 мес., а продолжительность жизни 36,5 мес., т.е. результаты лечения выше, чем в общей группе больных.

Таким образом, добавление цедираниба к стандартному режиму химиотерапии так же, как и добавление бевацизумаба, увеличивает отдаленные результаты лечения больных раком яичников с платиночувствительными рецидивами.

**Лечение пациенток с частично платиночувствительным рецидивом рака яичников (возникновение рецидива от 6 до 12 мес. от окончания первичной терапии).** Все исследования по изучению эффективности лечения при рецидивах проводились в группах больных с возникновением рецидива либо менее чем через 6 мес. после окончания первичного лечения, либо более 6 мес. Для группы пациенток с частично платиночувствительным рецидивом (ЧПЧР) (от 6 до 12 мес.) и платиночувствительным (более чем через 12 мес.)

исследований проведено не было. В настоящее время представлены результаты нескольких исследований II фазы в группе пациенток с частично платиночувствительным рецидивом рака яичников. Следует отметить, что ВВП у пациенток, получавших лечение платиносодержащими режимами, и больных неплатиновой комбинацией схожие (7,9, 10,0, 9,7 и 8,8 мес. при лечении комбинациями ПЛД с карбоплатином и 7,4 мес. в группе пациенток, получившим гемцитабин с ПЛД) (табл. 4).

В исследованиях III фазы были проанализированы результаты лечения больных с ЧПЧР. Полученные результаты продемонстрировали ту же тенденцию: ВВП у больных, леченных платиносо-

держащими режимами гемцитабином с карбоплатином и ПЛД с карбоплатином составила 7,9 и 9,4 мес. соответственно. При лечении этих пациенток ПЛД с трабектедином (т.е. двумя неплатиновыми агентами) медиана ВВП составила 7,4 мес., как и у пациенток, получавших платиносодержащие комбинации. В исследовании OVA-301 сравнивали продолжительность жизни больных 3-й линии лечения ПЛД с трабектедином, получавших платиновую и неплатиновую химиотерапию (табл. 5).

У женщин, получавших в 3-й линии лечения платиновую терапию, продолжительность жизни составила 18,6 мес., по сравнению с 9,9 мес. у пациенток, получавших неплатиновую терапию [52].

**Таблица 4. Результаты лечения больных с частично платиночувствительным рецидивом рака яичников**

Показатель		Схема лечения				
		ПЛД + карбоплатин			ПЛД + гемцитабин	
Число больных		104	58	40	81	79
Источник		[117]	[118]	[119]	[120]	[121]
Процент больных леченных в 1-й линии таксанами, %		100	100	85	Не оценено	Не оценено
Процент больных с ЧПЧР, %		41	100	48	40	33
ВВП, мес.	Все больные	9,5	10,0	15,1	13,6	6,4
	ЧПЧР	7,9	10,0	9,7	8,8	7,4
ПЖ, мес.	Все больные	32	19	35	39	13
	ЧПЧР	21	19	21	Не оценено	16

**Таблица 5. Результаты лечения больных с частично платиночувствительным рецидивом рака яичников в исследованиях III фазы**

Показатель		Схема лечения		
		Гемцитабин / карбоплатин vs карбоплатин (AGO-OVAR 2.5)	ПЛД / карбоплатин vs Паклитаксел/ карбоплатин (CALYPSO)	ПЛД / трабектедин vs ПЛД (OVA-301)
Число больных		178	466	337
Источник		[123]	[108]	[124, 125]
Процент больных леченных в 1-й линии таксанами, %		71	100	80
Процент больных с ЧПЧР, %		40	35	37
ВВП, мес.	Все больные	8,6	11,3	7,3
	ЧПЧР	7,9	9,4	7,4
ПЖ, мес.	Все больные	18	Не оценено	22
	ЧПЧР	Не оценено	Не оценено	23

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вероятно, в выборе лечения пациенток с частично платиночувствительным рецидивом рака яичников следует отдать предпочтение комбинации ПЛД и трабектедина, а платиновые режимы оставить для применения в 3-й линии химиотерапии. Идея применения для таких пациенток неплатиновых комбинаций с последующей платиновой реиндукцией не оставляет многих ученых, и сегодня проводится ряд исследований для подтверждения данной тактики ведения больных.

В 2016 г. опубликовано исследование МТО 8, целью которого было изучить, улучшает ли монотерапия неплатиновыми препаратами с последующей платиновой терапией выживаемость больных в сравнении с платиновой терапией. В качестве неплатиновых препаратов использовались либо ПЛД, либо топотекан, либо гемцитабин. Но такая тактика не привела к увеличению общей выживаемости по сравнению с началом лечения при частично платиночувствительном рецидиве с платиновых комбинаций (HR 1,38, 95% ДИ 0,99–1,94,  $p = 0,06$ ) [56]. Но в этом исследовании использовали монотерапию неплатиновым агентом, а поскольку доказано преимущество комбинированной терапии, данное исследование не прояснило ситуацию выбора преимущественного лечения частично платиночувствительного рецидива рака яичников.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Хохлова С.В. Новые тенденции в лечении распространенного рака яичников // Опухоли женской репродуктивной системы. 2008, 4:64–72. (Xoxlova S.V. Novy`e tendencii v lechenii rasprostranennogo raka yaichnikov // Opusholi zhenskoj reproduktivnoj sistemy`. 2008, 4:64–72. (In Russian)).
2. Хохлова С.В. Роль ингибиторов сосудистого эндотелиального фактора роста в лечении рака яичников // Опухоли женской репродуктивной системы. 2010, 3:35–44. (Xoxlova S.V. Rol` ingibitorov sosudistogo e`ndotelial`nogo faktora rosta v lechenii raka yaichnikov // Opusholi zhenskoj reproduktivnoj sistemy`. 2010, 3:35–44. (In Russian)).
3. Oza A.M., Perren T.J., Swart A.M., Schröder W., Pujade-Lauraine E., Havsteen H., Beale P., Cervantes A.M., Embleton A.C., Parmar M. ICON7: Final overall survival results in the GCIg phase III randomized trial of bevacizumab in women with newly diagnosed ovarian cancer [abstract]. E. J. Cancer. 2013, 49(2):LBA:6.
4. Burger R., Brady M., Bookman M., Monk B., Walker J., Homesley H., Fowler J., Greer B., Boente M., Liang S. Prospective investigation of risk factors for gastrointestinal adverse events in a phase III randomized trial of bevacizumab in first line therapy of advanced epithelial ovarian cancer, primary peritoneal cancer or fallopian tube cancer: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol. Oncol. 2011, 120:S5.
5. Burger R.A., Brady M.F., Bookman M.A., Fleming G.F., Monk B.J., Huang H., Mannel R.S., Homesley H.D., Fowler J., Greer B.E., Boente M., Birrer M.J., Liang S.X. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. N. Engl. J. Med. 2011a, 365(26):2473–2483.
6. Pujade-Lauraine E., Oza A.M., Perren T.J., Swart A.M., Mahner S., Gourley C., Malander S., Parmar M. ICON7: final overall survival results in the GCIg phase III randomized trial of bevacizumab in women with newly diagnosed ovarian cancer. Eur. J. Cancer. 2013, 49(3):LBA6.
7. Du Bois A., Floquet A., Kim J.W., Rau J., Del Campo J. M., Friedlander M., Pignata S., Fujiwara K., Vergote I., Colombo N., Mirza M.R., Monk B.J., Wimberger P., Ray-Coquard I., Zang R., Diaz-Padilla L., Baumann K.H., Kim J.H., Harter P. Randomized, double blind, phase III trial of pazopanib versus placebo in women who have progressed after first line chemotherapy for advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer: results of an international Intergroup trial (AGO OVAR 16). J. Clin. Oncol. 2013;31(18):LBA5503.
8. Хохлова С.В. Новый взгляд на лечение рака яичников // Опухоли женской репродуктивной системы. 2010, 1:68–71. (Xoxlova S.V. Novy`j vzglyad na lechenie raka yaichnikov // Opusholi zhenskoj reproduktivnoj sistemy`. 2010, 1:68–71. (In Russian)).
9. Rustin G.J., van der Burg M.E., Griffin C.L., Guthrie D., Lamont A., Jayson G.C., Kristensen G., Mediola C., Coens C., Qian W., Parmar M.K., Swart A.M. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial. Lancet. 2010, 376(9747):1155–1163.
10. Skaznik-Wikiel M.E., Sukumvanich P., Berival S., Zorn K.K., Kelley J.L., Richard S.D., Krivak T.C. Possible use of CA 125 level normalization after the third chemotherapy cycle in deciding on chemotherapy regimen in patients with epithelial ovarian cancer: brief report. Int. J. Gynecol. Cancer. 2011, 21(6):1013–1017.
11. Rustin G.J., Nelstrop A.E., McClean P. et al. Defining response of ovarian carcinoma to initial chemotherapy according to serum CA 125. J. Clin. Oncol. 1996, 14:1545–1551.
12. Herzog T.J., Vermorken J.B., Pujade-Lauraine E., Provencher D.M., Jagiello-Gruszfeld A., Kong B., Boman K., Park Y.C., Parekh T., Lebedinsky C., Gomez J., Monk B.J. Correlation between CA 125 serum level and response by RECIST in a phase III recurrent ovarian cancer study. Gynecol. Oncol. 2011, 122(2):350–355.
13. Sabbatini P., Mooney D., Iasonos A., et al. Early CA-125 fluctuations in patients with recurrent ovarian cancer receiving chemotherapy. Int J Gynecol Cancer. 2007, 17(3):589–594.
14. Thigpen J.T., Blessing J.A., Ball H., Hummel S.J., Barrett R.J. Phase II trial of paclitaxel in with progressive ovarian carcinoma after platinum based chemotherapy: a Gynecologic Oncology Group study. J. Clin. Oncol. 1994, 12(9):1748–1753.
15. Armstrong D.K. Relapsed ovarian cancer: challenges and management strategies for a chronic disease. Oncologist. 2002, 7(5):20–28.

16. Buda A., Floriani I., Rossi R., Colombo N., Torri V., Conte P.F., Fossati R., Ravaoli A, Mangioni C. Randomised controlled trial comparing single agent paclitaxel vs. Epidoxorubicin plus paclitaxel in patients with advanced ovarian cancer in early progression after platinum based chemotherapy: an Italian Collaborative Study from the Mario Negri Institute, Milan, G.O.NO. (Gruppo Oncologico Nord Ovest) group and I.O.R. (Istituto Oncologico Romagnolo) group. *Br. J. Cancer.* 2004, 90(11):2112–2127.
17. Herzog T.J. The current treatment of recurrent ovarian cancer. *Curr. Oncol. Rep.* 2006, 8(6):448–454.
18. Markman M., Rothman R., Hakes T., Reichman B., Hoskins W., Rubin S., Jones W., Almadrones L., Lewis J.L. (Jr.) Second line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. *J. Clin. Oncol.* 1991, 9(3):389–393.
19. Gore M.E., Fryatt I., Wiltshaw E., Dawson T. Treatment of relapsed carcinoma of ovary with cisplatin or carboplatin following initial treatment with these compounds. *Gynecol. Oncol.* 1990, 36(2):207–211.
20. Ushijima K. Treatment for Recurrent Ovarian cancer At First relapse. *J. Oncol.* 2010, 2010:497429.
21. Bermejo M.A.A., Montes A.F., Lopez E.P., Viejo M.A.N., Gomez J.G., Mata J.G. The Role of Chemotherapy in Recurrent Ovarian cancer. INTECH. 2013. Chapter 9.
22. Monk B.J., Herzog T.J., Kaye S.B., Krasner C.N., Vermorken J.B., Muggia F.M., Pujade-Lauraine E., Park Y.C., Parekh T.V., Poveda A.M. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin (PLD) versus PLD in recurrent ovarian cancer: overall survival analysis. *Eur. J. Cancer.* 2012, 48(15):2361–2368.
23. Eisenhauer E.A., Vermorken J.B., van Glabbeke M. Predictors of response to subsequent chemotherapy in platinum pretreated ovarian cancer: a multivariate analysis of 704 patients. *Ann. Oncol.* 1997, 8(10):963–968.
24. Lee C.K., Simes R.J., Brown C., Lord S., Wagner U., Plante M., Vergote I., Pisano C., Parma G., Burges A., Bourgeois H., Högberg T., Bentley J., Angleitner-Boubenizek L., Ferrero A., Richter B., Hirte H., GebSKI V., Pfisterer J., Pujade-Lauraine E., Friedlander M. Prognostic nomogram to predict progression free survival in patients with platinum sensitive recurrent ovarian cancer. *Br. J. Cancer.* 2011, 105(8):1144–1450.
25. Gonzalez-Martin A.J., Calvo E., Bover I., Rubio M.J., Arcusa A., Casado A., Ojeda B., Balana C., Martinez E., Herrero A., Pardo B., Adrover E., Rifa J., Godes M.J., Moyano A., Cervantes A. Randomized phase II trial of carboplatin versus paclitaxel and carboplatin in platinum sensitive recurrent advanced ovarian carcinoma: a GEICO (Grupo Espanol de Investigacionen Cancer de Ovario) study. *Ann. Oncol.* 2005, 16(5):749–755.
26. Hoskins P.J., Le N. Identifying patients unlikely to benefit from further chemotherapy: a descriptive study of outcome at each relapse in ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2005;97(3):862–869.
27. Gordon A.N., Fleagle J.T., Guthrie D., Parkin D.E., Gore M.E., Lacave A.J. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J. Clin. Oncol.* 2001, 19(14):3312–3322.
28. Piccart M.J., Green J.A., Lacave A.J., Reed N., Vergote I., Benedetti-Panici P., Bonetti A., Kristeller-Tome V., Fernandez C.M., Curran D., Van Glabbeke M., Lacombe D., Pinel M.C., Pecorelli S. Oxaliplatin or paclitaxel in patients with platinum pretreated advanced ovarian cancer: a randomized phase II study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gynecology Group. *J. Clin. Oncol.* 2000, 18(6):1193–1202.
29. Markman M., Markman J., Webster K., Zanotti K., Kulp B., Peterson G., Belinson J. Duration of response to second line, platinum based chemotherapy for ovarian cancer: implications for patient management and clinical trial design. *J. Clin. Oncol.* 2004, 22(15):3120–3125.
30. Gronlund B., Hogdall C., Hansen H.H., Engelholm S.A. Results of reinduction therapy with paclitaxel and carboplatin in recurrent epithelial ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2001, 83(1):128–134.
31. Dizon D.S., Dupont J., Anderson S., Sabbatini P., Hummer A., Aghajanian C., Spriggs D. Treatment of recurrent ovarian cancer: a retrospective analysis of women treated with single agent carboplatin originally treated with carboplatin and paclitaxel. The Memorial Sloan Kettering Cancer Center experience. *Gynecol. Oncol.* 2003, 91(3):584–590.
32. Cantu M.G., Buda A., Parma G., Rossi R., Floriani I., Bonazzi C., Dell'Anna T., Torri V., Colombo N. Randomized controlled trial of single agent paclitaxel versus cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in patients with recurrent ovarian cancer who responded to first line platinum based regimens. *J. Clin. Oncol.* 2002, 20(5):1232–1237.
33. Pfisterer J., Plante M., Vergote I., du Bois A., Hirte H., Lacave A.J., Wagner U., Stähle A., Stuart G., Kimmig R., Olbricht S., Le T., Emerich J., Kuhn W., Bentley J., Jackisch C., Luck H.J., Rochon J., Zimmermann A.H., Eisenhauer E. Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum sensitive recurrent ovarian cancer: an intergroup trial of the AGO OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. *J. Clin. Oncol.* 2006, 24(29):4699–4707.
34. Bolis G., Scarfone G., Giardina G., Villa A., Mangili G., Melpignano M., Presti M., Tateo S., Franchi M., Parazzini F. Associazione per la Ricerca in Ginecologia Oncologia (ARGO 96) Study Group. Carboplatin alone vs carboplatin plus epidoxorubicin as second-line therapy for cisplatin- or carboplatin-sensitive ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2001 Apr, 81(1):3–9.
35. Parmar M.K., Ledermann J.A., Colombo N., du Bois A., Delaloye J.F., Kristensen G.B., Wheeler S., Swart A.M., Qian W., Torri V., Floriani I., Jayson G., Lamont A., Trope C. Paclitaxel plus platinum based chemotherapy versus conventional platinum based chemo therapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO OVAR 2.2 trial. *Lancet.* 2003, 361(9375):2099–2106.
36. Alberts D.S., Liu P.Y., Wilczynski S.P., Clouser M.C., Lopez A.M., Michelin D.P., Lanzotti V.J., Markman M. Southwest Oncology Group. Randomized trial of pegylated liposomal doxorubicin (PLD) plus carboplatin versus carboplatin in platinum-sensitive (PS) patients with recurrent epithelial ovarian or peritoneal carcinoma after failure of initial platinum-based chemotherapy (Southwest Oncology Group Protocol S0200). *Gynecol. Oncol.* 2008 Jan., 108(1):90–94.

37. Monk B.J., Herzog T.J., Kaye S.B., Krasner C.N., Vermorken J.B., Muggia F.M., Pujade-Lauraine E., Lisyanskaya A.S., Makhson A.N., Rolski J., Gorbounova V.A., Ghatage P., Bidzinski M., Shen K., Ngan H.Y., Vergote I.B., Nam J.H., Park Y.C., Lebedinsky C.A., Poveda A.M. Trabectedin plus pegylated liposomal Doxorubicin in recurrent ovarian cancer. *J. Clin. Oncol.* 2010 Jul, 28(19):3107–3114.
38. Pujade-Lauraine E., Wagner U., Aavall-Lundqvist E., et al. Pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin compared with paclitaxel and carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *J. Clin. Oncol.* 2010. 28(20):3323–3329.
39. Pujade-Lauraine E. How to approach patients in relapse. *Ann. Oncol.* 2012, 10 (23 Suppl.):128–131.
40. Wagner U., Marth C., Largillier R., Kaern J., Brown C., Heywood M., Bonaventura T., Vergote I., Piccirillo M.C., Fossati R., GebSKI V., Lauraine E.P. Final overall survival results of phase III GCIG CALYPSO trial of pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin vs. paclitaxel and carboplatin in platinum sensitive ovarian cancer patients. *Br. J. Cancer.* 2012, 107(4):588–591.
41. Sehouli J., Chekerov R., Reinhaller A., Richter R., Gonzalez-Martin A., Harter P., Woopen H., Petru E., Hanker LC., Keil E., Wimberger P., Klare P., Kurzeder C., Hilpert F., Belau A.K., Zeimet A., Bover-Barcelo I., Canzler U., Mahner S., Meier W. Topotecan plus carboplatin versus standard therapy with paclitaxel plus carboplatin (PC) or gemcitabine plus carboplatin (GC) or carboplatin plus pegylated doxorubicin (PLDC): A randomized phase III trial of the NOGGO AGO Germany AGO Austria and GEICO GCIG intergroup study (HECTOR). *Ann. Oncol.* 2016, 27(12):2236–2241.
42. Aghajanian C., Blank S.V., Goff B.A., Judson P.L., Teneriello M.G., Husain A., Sovak M.A., Yi J., Nycum L.R. OCEANS: a randomized, double blind, 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. *J. Clin. Oncol.* 2012, 10;30(17):2039–2045.
43. Coleman R.L., Brady M.F., Herzog T.J., Sabbatini P., Armstrong D.K., Walker J.L., Kim B.G., Fujiwara K., Tewari K.S., O'Malley D.M., Davidson S.A., Rubin S.C., DiSilvestro P., Basen-Engquist K., Huang H., Chan J.K., Spirtos N.M., Ashfaq R., Mannel R.S. Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017, 18(6):779–791.
44. Matulonis U.A., Berlin S., Ivy P., Tyburski K., Krasner C., Zarwan C., Berkenblit A., Campos S., Horowitz N., Cannistra S.A., Lee H., Lee J., Roche M., Hill M., Whalen C., Sullivan L., Tran C., Humphreys B.D., Penson R.T. 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.* 2009, 27(33):5601–5606.
45. Delli Carpini J., Karam A.K., Montgomery L. Vascular endothelial growth factor and relationship to the prognosis and treatment of breast, ovarian, and cervical cancer. *Angiogenesis.* 2010, 13(1):43–58.
46. Ledermann J.A., Perren T.J., Raja F.A., Embleton A., Rustin G.J.S., Jayson G., Kaye S.B. Randomised double blind phase III trial of cediranib (AZD 2171) in relapsed platinum sensitive ovarian cancer: results of the ICON6 trial. *Cancer.* 2013, 49(3):LBA10.
47. Ferrero J.M., Weber B., Geay J.F., et al. Second-line chemotherapy with pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin is highly effective in patients with advanced ovarian cancer in late relapse: a GINECO phase II trial. *Ann Oncol.* 2007, 18:263–268.
48. Power P., Stuart G., Oza A., et al. Efficacy of pegylated liposomal doxorubicin (PLD) plus carboplatin in ovarian cancer patients who recur within six to twelve months: a phase II study. *Gynecol. Oncol.* 2009, 114:410–414.
49. Rapoport B.L., Vorobiof D.A., Slabber C., et al. Phase II study of pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin in patients with platinum-sensitive and partially platinum-sensitive metastatic ovarian cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2009, 19:1137–1141.
50. Weber B., Lortholary A., Mayer F., et al. Pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin in late-relapsing ovarian cancer: a GINECO group phase II trial. *Anticancer Res.* 2009, 29:4195–4200.
51. Mirza M.R., Lund B., Lindegaard J.C., et al. A phase II study of combination chemotherapy in early relapsed epithelial ovarian cancer using gemcitabine and pegylated liposomal doxorubicin. *Gynecol. Oncol.* 2010, 119:26–31.
52. Kaye S.B., Colombo N., Monk B.J., Tjulandin S., Kong B., Roy M., Chan S., Filipczyk-Cisarz E., Hagberg H., Vergote I., Lebedinsky C., Parekh T., Santabarbara P., Park Y.C., Nieto A., Poveda A. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in relapsed ovarian cancer delays third line chemotherapy and prolongs the platinum free interval. *Ann. Oncol.* 2011, 22(1):49–58.
53. Pfisterer J., Plante M., Vergote I., et al. Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. *J. Clin. Oncol.* 2006, 24:4699–4707.
54. Monk B.J., Herzog T.J., Kaye S.B., et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in recurrent ovarian cancer. *J. Clin. Oncol.* 2010, 28:3107–3114.
55. Poveda A., Vergote I., Tjulandin S., et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in relapsed ovarian cancer: outcomes in the partially platinum-sensitive (platinum-free interval 6–12 months) subpopulation of OVA-301 phase III randomized trial. *Ann. Oncol.* 2011, 22:39–4.
56. Pignata S., Scambia G., Raspagliesi F., Murgia V., Pisano C., Salutati V., Bologna A., Sorio R., Ferrandina G., Sacco C., Vergote I., Cormio G., Breda E., Cinieri S., Cecere S.C., Wagner U.A.G., Daniele G., Gallo C., Perrone F., Piccirillo M.C. The MITO8 phase III international multicenter randomized study testing the effect on survival of prolonging platinum-free interval (PFI) in patients with ovarian cancer (OC) recurring between 6 and 12 months after previous platinum-based chemotherapy: A collaboration of MITO, MANGO, AGO, BGOG, ENGOT, and GCIG. *J. Clin. Oncol.* 2016, 34(15):5505.

Поступила 2 июня 2018 г.

## DRUG TREATMENT FOR PATIENTS WITH OVARIAN CANCER PART 2. ANTI-ANGIOGENIC DRUGS, THEIR COMBINATION WITH TAXANES AND PLATINUM DERIVATIVES IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH OVARIAN CANCER: BASIC PRINCIPLES OF RELAPSE THERAPY

© 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)

Contemporary foreign and domestic publications concerning the issues of pharmacologic treatment of ovarian cancer patients are reviewed. In this section of the review different regimes of anti-angiogenic therapy, the key targets of anti-angiogenic drugs (VEGF, VEGFR1-3), their effectiveness and toxicity, application in various combinations with taxanes and platinum derivatives, the role of the CA-125 marker in assessing the effectiveness of treatment in patients ovarian cancer are described. Also the basic principles of relapses treatment in patients with ovarian cancer and the classification of relapses are presented. A special place is given to drug therapy of platinum-sensitive relapses of ovarian cancer.

**Key words:** ovarian cancer, anti-angiogenic therapy, classification of relapses, platinum-sensitive relapses, treatment.

**For citation:** Khokhlova S.V., Kushlinsky D.N. Drug treatment for patients with ovarian cancer. Part 2. Anti-angiogenic drugs, their combination with taxanes and platinum derivatives in the treatment of patients with ovarian cancer: basic principles of relapse therapy. Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2018;21(8):13–26.  
<https://doi.org/10.29296/25877313-2018-08-03>



Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«**Всероссийский научно-исследовательский институт  
лекарственных и ароматических растений**»

приглашает к сотрудничеству  
фармпроизводителей и сельхозпредприятия  
для совместного продвижения наших научных разработок.  
Мы предлагаем лекарственные фитопрепараты к производству  
и агротехнологии лекарственных и ароматических культур  
для выращивания в различных регионах России

Тел. контакта: 8(495)388-55-09; 8(495)388-61-09; 8(495)712-10-45

Fax: 8(495)712-09-18

e-mail: vilarnii.ru

www.vilarnii.ru