

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ ЧАСТЬ 3. АНТИАНГИОГЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ, ИНГИБИТОРЫ ФОЛАТНЫХ РЕЦЕПТОРОВ, PARP, WEE1 И ИММУНОТЕРАПИЯ ПЛАТИНОРЕЗИСТЕНТНЫХ РЕЦИДИВОВ; ГОРМОНОТЕРАПИЯ РАКА 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. Рассмотрены клиническая значимость антиангиогенных препаратов, ингибиторов фолатных рецепторов, PARP, WEE1 и иммунотерапия платинорезистентных рецидивов. Раздел обзора посвящен гормонотерапии рака яичников. С учетом ключевых клинических, морфологических и молекулярно-биологических характеристик рака яичников обсуждаются представленные в литературе данные по прогнозу лекарственной терапии этих новообразований.

Ключевые слова: рак яичников, лекарственная терапия, антиангиогенные препараты, ингибиторы фолатных рецепторов, PARP, WEE1, иммунотерапия, платинорезистентные рецидивы, гормонотерапия.

Для цитирования: Хохлова С.В., Кушлинский Д.Н. Лекарственное лечение больных раком яичников. Часть 3. Антиангиогенные препараты, ингибиторы фолатных рецепторов, PARP, WEE1 ингибиторы и иммунотерапия платинорезистентных рецидивов; гормонотерапия рака яичников. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2018;21(9):15–24.
<https://doi.org/10.29296/25877313-2018-09-02>

ВОЗНИКНОВЕНИЕ РЕЦИДИВА РАНЕЕ ЧЕМ ЧЕРЕЗ 6 МЕСЯЦЕВ ОТ ОКОНЧАНИЯ ПЕРВИЧНОЙ ТЕРАПИИ

Опухоли, резистентные к препаратам платины, резистентны и к другим препаратам. По результатам данных нескольких рандомизированных исследований III фазы монотерапия паклитакселом, топотеканом, пегилированным липосомальным доксорубицином (ПЛД) и гемцитабином стала стандартом лечения платинорезистентных рецидивов рака яичников [1]. Эффективность монотерапии каждым вышеперечисленным препаратом составляла порядка 10% с медианой выживаемости без прогрессирования 3–4 мес. и медианой продолжительности жизни от 9 до 12 мес. Различий между препаратами не было.

Еженедельное введение паклитаксела в ряде небольших исследований демонстрировало эффек-

тивность примерно 20–30% у пациенток с платинорезистентным рецидивом и получавшим на начальном этапе комбинацию паклитаксела с карбоплатином, и с менее выраженной гематологической токсичностью, по сравнению со стандартным введением. Комбинации цитостатиков не продемонстрировали преимущество в отдаленных результатах лечения по сравнению с монотерапией. В небольшом рандомизированном исследовании, в которое включено 234 пациентки с рецидивом рака яичников, возникшем ранее чем через 12 мес. от окончания первичного лечения (медиана составила 3 мес.), сравнивали монотерапию паклитакселом с комбинацией эпирубина с паклитакселом [2]. Эффективность комбинации составила 37%, а монотерапии паклитакселом – 47%, медиана продолжительности жизни 12 и 14 мес. соответственно. В небольшом рандомизированном ис-

* Части 1 и 2 опубликованы в журнале «Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии», № 7 и № 8, т. 21, 2018 г.

следовании GINECO сравнивали монотерапию еженедельного паклитаксела и карбоплатина с еженедельным паклитакселом с топотеканом у пациенток с платинорезистентным рецидивом рака яичников, при этом не показали преимуществ ни в эффективности, ни в выживаемости без прогрессирования между группами [3]. В рандомизированном исследовании OVA-301, сравнивавшем монотерапию ПЛД с комбинацией трабектедина с ПЛД, показаны преимущества комбинации препаратов и по эффективности, и по выживаемости без прогрессирования (35% по сравнению с 23% и 9,2 мес. по сравнению с 7,5 мес. соответственно) при платиночувствительном рецидиве, но не было различий при платинорезистентном рецидиве (12% по сравнению с 13% и 3,7 мес. по сравнению с 4,0 мес. соответственно).

В небольших исследованиях II фазы изучали и другие препараты: пероральный этопозид, иринокан, ифосфамид, винорелбин, капецитабин, которые демонстрировали эффективность при платинорезистентных рецидивах примерно 10%, они рекомендованы FDA для лечения рака яичников.

Таким образом, при платинорезистентных рецидивах рекомендованы к использованию неплатиновые препараты в монорежиме.

РОЛЬ АНТИАНГИГЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ПЛАТИНОРЕЗИСТЕНТНЫМ/РЕФРАКТЕРНЫМ РЕЦИДИВАМИ РАКА ЯИЧНИКОВ

Бевацизумаб. На основании хороших результатов II фазы исследований бевацизумаба при платинорезистентных рецидивах рака яичников было инициировано исследование III фазы (AURELIA) по изучению бевацизумаба при резистентных к препаратам платины рецидивах рака яичников [4, 5]. В исследовании пациентки рандомизированы на две группы: с получением химиотерапии на выбор исследователя и с терапией бевацизумабом в дозе либо 10 мг/кг один раз в 2 недели, либо 15 мг/кг один раз в 3 недели в комбинации с выбранным режимом химиотерапии. Были предложены следующие режимы химиотерапии: паклитаксел 80 мг/м² в 1-, 8-, 15- и 22-й дни каждые 4 недели, топотекан 4 мг/м² в 1-, 8- и 15-й дни каждые 4 недели или 1,25 мг/м² 1–5-й дни каждые 3 недели и пегилированный липосомальный доксорубин 40 мг/м² в 1-й день каждые 4 недели. В исследование включали пациенток с прогрессиру-

ванием в течение 6 мес. после не менее 4 курсов химиотерапии с включением препаратов платины, но не более двух предшествующих линий химиотерапии, у которых не было ранее эпизодов кишечной непроходимости и по данным жалоб и обследований не было вовлечения ректосигмоидного отдела кишечника. Лечение проводили до прогрессирования или появления непереносимой токсичности. Из 361 пациентки, включенной в исследование, 7% ранее получали антиангиогенную терапию и 27% имели бесплатиновый интервал менее 3 мес.

Добавление бевацизумаба к химиотерапии более чем в 2 раза увеличило частоту объективных ответов: 30,9% по сравнению с 12,6% (95%-ный ДИ 9,6–27,0; $p < 0,001$) и почти в 2 раза медиану выживаемости без прогрессирования (6,7 мес. по сравнению с 3,4 мес., HR 0,48, 95%-ный ДИ 0,38–0,60; $p < 0,001$).

Данные по продолжительности жизни доложены в 2013 г. – достоверных различий между группами не было достигнуто (16,6 мес. по сравнению с 13,3 мес., HR 0,85, 95%-ный ДИ 0,66–1,08; $p = 0,174$).

Исследование не было рассчитано на определение различий в общей выживаемости, поэтому допускали назначение бевацизумаба после прогрессирования заболевания в группе пациенток, получавших только химиотерапию. В результате в данной группе 40% пациенток в последующем получали лечение с включением бевацизумаба. Данный факт является наиболее вероятной причиной отсутствия достоверных различий в общей выживаемости между группами пациенток, участвовавших в исследовании. Профиль безопасности соответствовал предшествующим исследованиям.

Таким образом, рекомендовано добавление бевацизумаба к химиотерапии при платинорезистентных/рефрактерных рецидивах рака яичников.

Во II фазе исследований изучали большое количество антиангиогенных препаратов (таблица).

Требананиб. До настоящего времени только один из вышеперечисленных препаратов изучен в III фазе исследований – тробаниб. Требананиб представляет собой пептид-Fc-соединенного белка, который нейтрализует взаимодействие между рецептором Tie-2 и ангиопоэтином – 1/2. Получены результаты исследования TRINOVA1 с добавлением тробаниба (AMG-386) к химиотерапии при рецидивах рака яичников [6].

Таблица. Исследования II фазы антиангиогенных препаратов (кроме бевацизумаба) при рецидивах рака яичников

Автор	Число больных	Группа больных	Режим	ОЭ, %	МВБП, мес.	ОВ, мес.
Karlan B.Y. et al., 2012 [7]	161	1–3 предшествующих режима	T + плацебо vs T + AMG-386 – 10 мг/кг vs T + AMG-386 – 3 мг/кг	27 (RECIST и CA-125) vs 37 vs 19	4,6 (1,9–6,7) vs 7,2 (5,3–8,1); $p = 0,225$ vs 5,7 (4,6–8,0); $p=0,207$	20,9 vs 22,5 vs 20,4
Gotlieb W.H. et al., 2012 [8]	55	11 предшествующих режимов, симптомы – асцит	Плацебо vs афлиберцепт 4 мг/кг × 2 нед.	Время до парацентеза 55,1 vs 23,3 дня; $p = 0,0019$	6,3 vs 7,3 нед.	16 vs 12,9 нед. HR 1,01 (0,56–1,86)
Colombo N. et al., 2012 [9]	16	≥ 3 предшествующих режимов, симптомы – асцит	афлиберцепт 4 мг/кг × 2 нед.	Не было повтора парацентеза 62,5%	59,5 дней (41,0–83,0)	92 дней (58 не достигнуто)
Friedlander M. et al., 2010 [10]	36	≥ 2 предшествующих режимов	Пазопаниб – 800 мг × день	31 (CA-125)	17% на 6 мес. ВБП (6–33%)	Не достигнута
Ledermann J.A. et al., 2011 [11]	83	≥ 2 предшествующих режимов	Нинтеданиб – 250 мг × 2 раза в день vs плацебо	Нет данных	16,3% на 36 нед. HR 0,65 (0,41–1,02; $p = 0,06$)	HR 0,84 (0,51–1,39; $p = 0,51$)

Примечание: ОЭ – объективный эффект, МВБП – медиана выживаемости без прогрессирования, ВБП – выживаемость без прогрессирования, ОВ – общая выживаемость; T – таксол (паклитаксел).

В исследование III фазы TRINOVA-1 было включено 919 больных с рецидивом рака яичников: пациентки получившие не более 3 линий химиотерапии, с бесплатиновым интервалом менее 12 мес. Сравнивали еженедельный режим паклитаксела – 80 мг/м² в монорежиме и тот же режим паклитаксела с добавлением тробананиба в дозе 15 мг/кг. В группе с тробананибом отметили достоверное улучшение выживаемости без прогрессирования (7,2 мес. по сравнению с 5,4 мес., HR 0,66, 95%-ный ДИ 0,57–0,77; $p < 0,001$). С 2013 г. известны промежуточные данные по медиане продолжительности жизни, достоверных различий не отмечено (19 мес. по сравнению с 17,3 мес., HR 0,86; $p = 0,19$). Профиль безопасности тробананиба отличался от бевацизумаба, с преобладанием пе-

риферических отеков, накопления асцита и плеврального выпота.

Таким образом, по имеющимся на современном этапе данным, среди антиангиогенных препаратов только тробананиб при добавлении к химиотерапии показал преимущество в выживаемости без прогрессирования.

ТАРГЕТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ В ЛЕЧЕНИИ ПЛАТИНОРЕЗИСТЕНТНОГО/РЕФРАКТЕРНОГО РЕЦИДИВА РАКА ЯИЧНИКОВ

С ростом понимания того, что высокодифференцированная серозная аденокарцинома яичников, светлоклеточная, муцинозная, эндометриоидная и низкодифференцированная серозная аденокарциномы – различные по биологии опухоли, становит-

ся очевидно, что проводить клинические исследования следует отдельно. Видимо, поэтому часто наблюдаются противоречивые результаты и разные данные в анализируемых исследованиях прошлых лет со схожими дизайнами. В настоящее время проводятся отдельно исследования при каждом гистологическом варианте опухоли и отдельно при определенных молекулярно-биологических или генетических факторах (например, исследования только у больных с наличием мутации в генах *BRCA1*, *2*, исследования у пациенток с гиперэкспрессией EGFR, HER2).

Экспрессия рецептора EGFR при раке яичников отмечается по данным разных авторов от 19 до 92% больных раком яичников и ассоциирована с худшей выживаемостью [12]. Однако два исследования II фазы по использованию анти-EGFR моноклональных антител (цетуксимаба и матузумаба) были негативными [13, 14]. Четыре исследования II фазы по изучению монотерапии анти-EGFR ингибиторов тирозинкиназных молекул (в трех исследованиях изучали gefитиниб и в одном – эрлотиниб) докладывали об объективных ответах от 0% до 6% [15–17]. Интересным наблюдением в исследовании с эрлотинибом было достоверно лучшая продолжительность жизни у больных с любой степенью сыпи (9,9 мес. по сравнению с 3,6 мес. соответственно; $p = 0,009$). А в одном исследовании с gefитинибом у одной пациентки, у которой отмечен частичный эффект на препарат, далее при детальном анализе обнаружили мутацию EGFR. Когда проанализировали отдаленные результаты лечения в зависимости от уровня EGFR, определенного FISH-методом, оказалось, что при позитивном EGFR FISH-уровне и выживаемость без прогрессирования, и продолжительность жизни были достоверно ниже, чем при отрицательном его уровне (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; $p = 0,044$) [18]. Вероятно, следует проводить исследования таргетных препаратов только при наличии цели.

Изучали роль HER2-neu и препаратов, ингибирующих данный рецептор при раке яичников. GOG исследование обнаружило, что у примерно 11,2% женщин с рецидивом рака яичников выявлена экспрессия 2+ или 3+ HER2-neu [19]. Однако эффективность анти-HER2 терапии (трастузумаба) в этой группе пациенток составила всего 7,3%. Амплификацию гена не изучали в этом исследовании, возможно эффект лечения будет только у

больных либо с 3+ HER2, определяемый иммуногистохимическим методом или с амплификацией гена HER2 FISH-методом, как показано при раке молочной железы. При муцинозной аденокарциноме яичников в 18% обнаружена амплификации HER2 из обследованных 33 пациенток с платино-резистентным рецидивом. У одной из этих больных отмечен полный эффект химиотерапии карбоплатином с герцептином. При раке яичников изучали также другой анти-HER2 препарат – пертузумаб. Во II фазе исследования проводили тестирование двух дозовых режимов пертузумаба у пациенток, получивших несколько линий химиотерапии по поводу распространенного рака яичников. У 5 пациенток из 123 был отмечен частичный эффект лечения [20]. В следующем рандомизированном исследовании сравнивали монотерапию гемцитабином с комбинацией гемцитабина с пертузумабом у больных с резистентным раком яичников. Эффективность комбинации составила 14% по сравнению с 5% эффекта монотерапии, выживаемость без прогрессирования была одинаковой [21].

При раке яичников продолжается поиск активных молекулярно-генетических нарушений с целью создания препаратов направленного действия при этих нарушениях. В проекте Cancer Genome Atlas анализировали все возможные мутации РНК, микроРНК, экспрессии микроРНК, метилирование промоторов и увеличение количества копий ДНК у 489 женщин с низкодифференцированной серозной аденокарциномой яичников, а также нарушения ДНК последовательности экзонов кодирующих генов в 316 блоках опухоли рака яичников. Низкодифференцированная серозная аденокарцинома яичников характеризовалась множественностью различных мутаций, в среднем в 61,6% опухолей [22]. В большом проценте случаев (96%) выявлены мутации TP53, но других превалирующих мутаций обнаружено не было. В небольшом проценте случаев отметили такие нарушения, как соматические мутации в генах *NF1*, *BRCA1/2*, *RB1*, *CDK12*. При этом типе опухоли у половины больных обнаружены дефекты гомологичной рекомбинации, что привело к созданию и разработке группы препаратов PARP-ингибиторов. В настоящее время при раке яичников принято такое понятие, как BRCA-ассоциированный рак яичников или BRCA-синдром, то есть это больные с нарушениями гомологичной рекомбинации. При нарушениях в системе гомологичной рекомбинации отмечена высокая чувствительность препаратов платины

и ряда других цитостатиков, таких как антрациклины, гемцитабин, механизм действия которых также направлен на разрушение нитей ДНК.

ИНГИБИТОРЫ ФОЛАТНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Фолатный цикл поддерживает важные метаболические реакции, необходимые для быстрорастущих клеток. Как только фолаты входят в клетку, они играют решающую роль в биосинтезе пуринов и тимидина, необходимых для синтеза ДНК, восстановления и метилирования [23]. Альфа-изоформа FR (α FR) переносит фолаты с помощью рецептор-опосредованного эндоцитоза и гиперэкспрессируется в ряде солидных опухолей, в том числе раке яичников [24].

Фарлетузумаб (MORAb-003), гуманизованное моноклональное антитело к α FR, приводит к клеточно-опосредованной цитотоксичности [25]. Начальное исследование II фазы, в котором изучали добавление фарлетузумаба к химиотерапии с последующей поддерживающей терапией при платиночувствительном рецидиве рака яичников, показало многообещающую активность по сравнению с историческим контролем [26]. Однако это преимущество не подтвердили в следующем исследовании III фазы [27]. В другой стратегии применения ингибиторов фолатных рецепторов винтафолид (EC145), фолата-конъюгированный винкалоид, нацеленный на FR-экспрессирующие клетки, был исследован в рандомизированном исследовании II фазы при резистентных рецидивах рака яичников. В исследовании PRECEDENT пациентки были рандомизированы на группу ПЛД и группу ПЛД в сочетании с винтафолидом [28]. Исследование выполнило свою основную задачу, продемонстрировав улучшение в 2,3 мес. медианы ВВП в экспериментальной группе (5,0 против 2,7 мес., HR 0,63; $p = 0,31$), но последующее рандомизированное исследование III фазы (PROCEED) [29] было остановлено раньше времени, потому что промежуточный анализ не показал никакого преимущества препаратов.

Ингибиторы PARP. Первое рандомизированное исследование 12 сравнивало олапариб с ПЛД у женщин с рецидивирующим раком яичников при наличии мутации *BRCA* [30]. Это было небольшое исследование с тремя рукавами, две разные дозы олапариба, 200 мг два раза в день и 400 мг два раза в день сравнивали с ПЛД (50 мг/м² внутривенно) каждые 4 недели у пациенток с рецидивом, возник-

шим ранее чем через 12 мес. у больных с мутацией *BRCA*. Между рукавами не обнаружено статистически значимой разницы в ВВП. Олапариб был активным, как и прогнозировали, но результат лечения ПЛД был лучше, чем ожидали, что вызвало сомнение исследователей в преимуществе олапариба для этой группы больных.

Далее явная активность олипариба в группе больных с наличием мутации *BRCA* была продемонстрирована в исследовании 42, многоцентровом исследовании II фазы, в которое было включено 298 пациентов с герминальными мутациями *BRCA1*, *BRCA2* и рецидивирующим раком молочной железы, яичников, поджелудочной железы и предстательной железы [31]. В рамках этого исследования 193 пациентки получили ≥ 3 линий химиотерапии по поводу рака яичников; общий ответ составил 34% при средней продолжительности ответа – 7,9 мес. На основании этих данных в США зарегистрирован олапариб в монотерапии для лечения пациенток с платинорезистентным рецидивом рака яичников при мутации *BRCA1*, *BRCA2*.

Из ингибиторов PARP на сегодняшний день при раке яичников активно изучаются велипариб, рукапариб, талазопариб и нарапариб.

Ингибиторы WEE1. Когда ДНК повреждена, существуют различные контрольно-пропускные пункты, которые останавливают клеточный цикл, чтобы можно было восстановить эти повреждения. Контрольный пункт G1 в основном регулируется p53, который обычно мутируется в опухолевых клетках. Таким образом, p53-дефицитные опухоли требуют на контрольном пункте G2/S восстановления поврежденных ДНК [32]. Если существуют нарушения в контрольной точке G2, то клетки с дефицитом p53 могут стать более чувствительными к ДНК-разрушающим препаратам [31].

Wee1 представляет собой тирозинкиназу, которая фосфорилирует CDK2, инактивирующую комплекс CDK2/циклин В, необходимый для нормального функционирования контрольной точки G2. AZD1775 является мощным ингибитором Wee1. Показано, что в сочетании с карбоплатином он обладает многообещающей активностью у больных с платинорезистентным рецидивом рака яичников при мутации p53. Самыми распространенными токсическими явлениями были миелосуппрессия, усталость, диарея, тошнота и рвота [33]. Эта группа препаратов по мнению авторов является очень перспективной при раке яичников.

ИММУНОТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ПЛАТИНОРЕЗИСТЕНТНОГО/РЕФРАКТЕРНОГО РАКА ЯИЧНИКОВ

Иммунотерапия при раке яичников находится на ранних стадиях изучения в клинических исследованиях и является очень перспективным подходом. В настоящее время проводятся исследования II/III фаз в 1-й линии химиотерапии при рецидивах рака яичников.

Ниволумаб – гуманизированное моноклональное антитело IgG4, нацеленное на рецептор PD-1. В недавнем исследовании пациенток с рецидивирующим раком яичников лечили в двух когортах ниволумабом в дозах 1 и 3 мг/кг каждые две недели до прогрессирования заболевания. Объективный ответ составил 15%, при этом две пациентки в когорте с 3 мг/кг достигли полной ремиссии [34]. Два исследования с ниволумабом в сочетании с другими препаратами продолжаются (NCT02737787, NCT02498600).

Пембролизумаб – антитело против PD-1, IgG4 полностью гуманизированное, которое оценивали в Ib фазе исследования (KEYNOTE-028), при этом показаны: полная регрессия – 4%, стабилизация заболевания – 23% и частичная регрессия – 8% [35]. Другое исследование II фазы с монотерапией пембролизумабом у пациенток с прогрессирующим рецидивирующим раком яичников продолжается (KEYNOTE-100).

Ипилимумаб – рекомбинантное человеческое моноклональное антитело IgG1, является ингибитором CTLA-4. Эффективность монотерапии ипилимумаба при рецидивирующем платиночувствительном раке яичников оценивали в исследовании II фазы (NCT01611558) при частоте объективного ответа 10,3% [36].

Авелумаб – полностью гуманизированное моноклональное антитело против PD-L1. Предварительные результаты исследования Ib фазы (NCT01772004, Javelin) продемонстрировали эффективность авелумаба у пациенток с платинорезистентным раком яичников с контролем роста опухоли 54%. Объективный ответ составил 12,3% в опухолях с позитивной экспрессией PD-L1+ и 5,9% в опухолях с отсутствием экспрессии PD-L1. Медианы ВБП и ОВ не имели статистически значимых различий в зависимости от экспрессии PD-L1 [37].

Дурвалумаб – моноклональное антитело IgG1, направленное против PD-L1. В продолжающейся I/II фазе исследования дурвалумаба (NCT02484404) с олапарибом или цедиранибом

отмечен один частичный эффект из 9 пациенток, у которых комбинация была с олапарибом, и один частичный эффект из 5 пациенток, получавших комбинацию с цедиранибом [38].

В последнее время проводят большое число исследований по комбинации иммунотерапии с другими таргетными препаратами, но все исследования находятся на ранних этапах изучения.

ГОРМОНОТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ

Эпителиальные опухоли яичников экспрессируют высокий уровень рецепторов эстрогенов (РЭ) и прогестерона (РП). В ряде исследований была отмечена корреляция уровня рецепторов с высокой степенью дифференцировки опухоли и лучшими показателями выживаемости. Работы по изучению гормонотерапии при раке яичников (прогестины, антиэстрогены, аналоги гонадотропин-рилизинг гормона) демонстрируют низкий эффект лечения (примерно 10%) [39]. Но в этих исследованиях уровень рецепторов перед началом гормонотерапии не анализировался, поэтому предиктивная роль рецепторов неясна. Свыше 90% пограничных опухолей яичников имеют высокую экспрессию РЭ [40].

В MD Anderson Group ретроспективно исследовали 133 женщины с рецидивом высокодифференцированной серозной аденокарциномы яичников, которых лечили различными видами гормонотерапии с объективным ответом 9% [41].

В 13 исследованиях были проанализированы 432 больные раком яичников, лечившиеся прогестинами с самым высоким зафиксированным эффектом у 7,2% пациенток и со стабилизацией заболевания в 10,9% случаев. Прогестины показали свою активность при раке эндометрия, поэтому можно предположить, что, учитывая высокий уровень экспрессии при эндометриоидной аденокарциноме яичников, можно будет ожидать эффект прогестинотерапии при этом гистологическом типе опухоли. Данные о результатах лечения 43 пациенток с эндометриоидной аденокарциномой яичников, полученные после первичной операции и лучевой терапии медроксипрогестероном, были доложены в 1982 г. У 84% из всех больных опухоль была высокой степени дифференцировки, 41 больной после 6–8 мес. наблюдения проводили операцию second-look. У всех больных зарегистрирована полная патоморфологическая ремиссия и отмечена экспрессия хотя бы одного из рецепторов [42]. В одном небольшом исследовании II фазы применя-

ли мегестрол ацетат у 36 пациенток с платино-рефрактерным рецидивом рака яичников с полным эффектом у трех больных с эндометриоидным раком.

В анализе 18 исследований (648 пациенток), изучавших применение тамоксифена при распространенном раке яичников, объективный ответ отмечен у 13% больных [43]. В 1980 г. GOG изучали тамоксифен – 20 мг 2 раза в сутки у 105 пациенток раком яичников, предварительно многократно леченных. Объективный ответ составил 17% при 13% полных ремиссий, медиана продолжительности эффекта – 4,4 мес. У 9 пациенток с полным эффектом отмечен повышенный уровень РЭ [44]. Однако различия в эффективности лечения в зависимости от рецепторного статуса были недостоверными. В этом исследовании отмечено, что эффект тамоксифена в основном наблюдался у пациенток с малым объемом рецидивной опухоли без симптомов заболевания. Также GOG провело рандомизированное исследование по сравнению тамоксифена с талидомидом у пациенток с повышенным уровнем маркера СА-125 без радиологически подтвержденного рецидива, медиана выживаемости без прогрессирования составила 3,2 мес. в группе лечения талидомидом и 4,5 мес. в группе тамоксифена. То есть некоторый эффект при лечении тамоксифеном наблюдали, но данные исследований очень разнятся, видимо, когорты больных различны и требуют выделения группы больных, у которых отмечен наибольший эффект от тамоксифена [45].

Пять исследований II фазы посвящено роли ингибиторов ароматазы при раке яичников. У 7 из 179 обследованных пациенток отмечали объективный эффект по критериям RECIST (4%), у 16 (13%) больных наблюдали эффект по СА-125 (>50% снижение маркера). В последнем Cochrane метаанализе всех рандомизированных и нерандомизированных исследований по изучению роли тамоксифена отсутствуют достоверные данные об эффективности тамоксифена при рецидивах рака яичников, не показана предиктивная роль рецепторов [39]. В последнее время появляются работы о роли именно РЭ-альфа в эффективности летрозолола при лечении рецидивов рака яичников.

Таким образом, влияние РЭ и РП на прогноз заболевания недостаточно исследовано и неясна роль гормонотерапии в лечении больных раком яичников.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стандартом первичного лечения больных раком яичников в течение последних 20 лет остается комбинация препаратов платины с таксанами. Этот стандарт един для всех гистологических вариантов рака.

Представленный анализ клинических исследований демонстрирует, что данные рандомизированных исследований и не рандомизированных со схожим дизайном и характеристиками больных противоречивы. При детальном анализе исследований выявляются только отдельные подгруппы пациенток, у которых данное лечение демонстрирует преимущество. Стала очевидной необходимость изучения более селективных и менее токсичных препаратов, которые можно было бы безопасно комбинировать с противоопухолевыми препаратами, или использовать их в самостоятельном варианте и тем самым еще больше повысить эффективность лекарственного подхода в лечении больных раком яичников.

Гетерогенность рака яичников, как по биологическим характеристикам, так и по ответу на стандартное лечение, диктует проведение исследований отдельно для каждого морфологического варианта опухоли.

При раке молочной железы, аденокарциномы легких или толстой кишки гиперэкспрессия HER2 или мутации в генах *EGFR* и *K-RAS* являются факторами, четко прогнозирующими отдаленные результаты стандартного лечения больных и предсказывающие чувствительность к ингибиторам HER2 и EGFR. Не совсем понятна роль факторов, которые гиперэкспрессируются при раке яичников, неясно, какой уровень экспрессии считать гиперэкспрессией и неизвестно, могут ли эти факторы служить четким ориентиром для назначения селективной терапии. В настоящее время только бевацизумаб и ингибиторы PARP вошли в стандарты лечения рака яичников.

Несмотря на бурное развитие терапевтических подходов, нет четкого понимания, какие пациентки получают наибольшую пользу от того или иного лечения, какая оптимальная последовательность применения препаратов при рецидивах у больных раком яичников. Тем не менее уже сегодня в арсенале химиотерапевта не только препараты платины, но и другие активные лекарства, в том числе ряд таргетных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. *Edwards S.J., Barton S., Thurgar E., Trevor N.* Topotecan, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride, paclitaxel, trabectedin and gemcitabine for advanced recurrent or refractory ovarian cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol. Assess.* 2015;19(7):1-480.
2. *Buda A., Floriani I., Rossi R., Colombo N., Torri V., Conte P.F., Fossati R., Ravaioli 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.
3. *Lortholary A., Largillier R., Weber B., Gladiéff L., Alexandre J., Durando X., Slama B., Dauba J., Paraiso D., Pujade-Lauraine E.* GINECO group France. Weekly paclitaxel as a single agent or in combination with carboplatin or weekly topotecan in patients with resistant ovarian cancer: the CARTAXHY randomized phase II trial from Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens (GINECO). *Ann. Oncol.* 2012; 23(2):346-352.
4. *Pujade-Lauraine E., Hilpert F., Weber B., Reuss A., Poveda A., Kristensen G., Sorio R., Vergote I.B., Witteveen P., Bamias A., Pereira D., Wimberger P., Oaknin A., Mirza M.R., Follana P., Bollag D.T., Ray-Coquard I.* AURELIA: a randomized phase III trial evaluating bevacizumab plus chemotherapy for platinum resistant ovarian cancer / *E. Pujade Lauraine, F. Hilpert, et. al.* *J. Clin. Oncol.* 2012; 30:LBA 5002.
5. *Witteveen P., Lortholary A., Fehm T., Poveda A., Reuss A., Havsteen H., Raspagliesi F., Vergote I., Bamias A., Pujade-Lauraine E.* Final overall survival (OS) results from AURELIA, an open label randomised phase III trial of chemotherapy (CT) with or without bevacizumab (BEV) for platinum resistant recurrent ovarian cancer (OC). *Eur. J. Cancer.* 2013; 49:S3-S4.
6. *Monk B.J., Poveda A., Vergote, Raspagliesi F., Fujiwara K., Bae D.S., Oaknin A., Navale L., Warner D.J., Oza A.M.* A phase III, randomized, double blind trial of weekly paclitaxel plus the angiopoietin 1 and 2 inhibitor, trebananib, or placebo in women with recurrent ovarian cancer: TRINOVA 1. *Eur. J. Cancer.* 2013; 49(1):S18.
7. *Karlan B.Y., Oza A.M., Richardson G.E., Provencher D.M., Hansen V.L., Buck M., Chambers S.K., Ghatage P., Pippitt C.H.Jr., Brown J.V., Covens A., Nagarkar R.V., Davy M., Leath C.A., Nguyen H., Stepan D.E., Weinreich D.M., Tassoudji M., Sun Y.N., Vergote I.B.* Randomized, double blind, placebo controlled phase II study of AMG 386 combined with weekly paclitaxel in patients with recurrent ovarian cancer. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30(4):362-371.
8. *Gotlieb W.H., Amant F., Advani S., Goswami C., Hirte H., Provencher D., Somani N., Yamada S.D., Tamby J.F., Vergote I.* Intravenous aflibercept for treatment of recurrent symptomatic malignant ascites in patients with advanced ovarian cancer: a phase 2, randomised, double blind, placebo controlled study. *Lancet Oncol.* 2012; 13(2):154-162.
9. *Colombo N., Mangili G., Mammoliti S., Kalling M., Tholander B., Sternas L., Buzenet G., Chamberlain D.* A phase II study of aflibercept in patients with advanced epithelial ovarian cancer and symptomatic malignant ascites. *Gynecol. Oncol.* 2012; 125(1):42-47.
10. *Friedlander M., Hancock K.C., Rischin D., Messing M.J., Stringer C.A., Matthys G.M., Ma B., Hodge J.P., Lager J.J.* A phase II, open label study evaluating pazopanib in patients with recurrent ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2010; 119(1):32-37.
11. *Ledermann J.A., Hackshaw A., Kaye S., Jayson G., Gabra H., McNeish I., Earl H., Perren T., Gore M., Persic M., Adams M., James L., Temple G., Merger M., Rustin G.* Randomized phase II placebo controlled trial of maintenance therapy using the oral triple angiokinase inhibitor BIBF 1120 after chemotherapy for relapsed ovarian cancer. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29(28):3798-3804.
12. *Gordon A.N., Finkler N., Edwards R.P., Garcia A.A., Crozier M., Irwin D.H., Barrett E.* Efficacy and safety of erlotinib HCl, an epidermal growth factor receptor (HER1/EGFR) tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced ovarian carcinoma: results from a phase II multicenter study. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2005; 15(5):785-792.
13. *Schilder R.J., Pathak H.B., Lokshin A.E., Holloway R.W., Alvarez R.D., Aghajanian C., Min H., Devarajan K., Ross E., Drescher C.W., Godwin A.K.* Phase II trial of single agent cetuximab in patients with persistent or recurrent epithelial ovarian or primary peritoneal carcinoma with the potential for dose escalation to rash. *Gynecol. Oncol.* 2009; 113(1):21-27.
14. *Seiden M.V., Burris H.A., Matulonis U., Hall J.B., Armstrong D.K., Speyer J., Weber J.D., Muggia F.* A phase II trial of EMD72000 (matuzumab), a humanized anti EGFR monoclonal antibody, in patients with platinum resistant ovarian and primary peritoneal malignancies. *Gynecol. Oncol.* 2007; 104(3):727-731.
15. *Posadas E.M., Lie M.S.I., Kwitkowski V. et al.* A phase II and pharmacodynamic study of gefitinib in patients with refractory or recurrent epithelial ovarian cancer. *Cancer.* 2007; 109(7):1323-1330.
16. *Schilder R.J., Pathak H.B., Lokshin A.E. et al.* Phase II trial of single agent cetuximab in patients with persistent or recurrent epithelial ovarian or primary peritoneal carcinoma with the potential for dose escalation to rash. *Gynecol. Oncol.* 2009; 113(1):21-27.
17. *Wagner U., du Bois A., Pfisterer J. et al.* Gefitinib in combination with tamoxifen in patients with ovarian cancer refractory or resistant to platinum-taxane based therapy — a phase II trial of the AGO Ovarian Cancer Study Group (AGO-OVAR 2.6). *Gynecol. Oncol.* 2007; 105(1):132-137.
18. *Vergote I.B., Jimeno A., Joly F., Katsaros D., Coens C., Despierre E., Marth C., Hall M., Steer C.B., Colombo N., Lesoin A., Casado A., Reinhaller A., Green J., Buck M., Ray-Coquard I., Ferrero A., Favier L., Reed N.S., Cure H., Pujade-Lauraine E.* Randomized phase III study of erlotinib versus observation in patients with no evidence of disease progression after first line platinum based chemotherapy for ovarian carcinoma: A GCIg and EORTC GCG study. *J. Clin. Oncol.* 2014;32(4):320-326.
19. *Bookman M.A., Darcy K.M., Clarke-Pearson D., Boothby R.A., Horowitz I.R.* Evaluation of monoclonal humanized anti HER2 antibody, trastuzumab, in patients with recurrent or refractory ovarian or primary peritoneal carcinoma with

- overexpression of HER2: a phase II trial of the Gynecologic Oncology Group. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21(2):283–290.
20. Gordon M.S., Matei D., Aghajanian C., Matulonis U.A., Brewer M., Fleming G.F., Hainsworth J.D., Garcia A.A., Pegram M.D., Schilder R.J., Cohn D.E., Roman L., Derynck M.K., Ng K., Lyons B., Allison D.E., Eberhard D.A., Pham T.Q., Dere R.C., Karlan B.Y. Clinical activity of pertuzumab (rhuMAb 2C4), a HER dimerization inhibitor, in advanced ovarian cancer: potential predictive relationship with tumor HER2 activation status. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24(26):4324–4332.
 21. Makhija S., Amler L.C., Glenn D., Ueland F.R., Gold M.A., Dizon D.S., Paton V., Lin C.Y., Januario T., Ng K., Strauss A., Kelsey S., Sliwkowski M.X., Matulonis U. Clinical activity of gemcitabine plus pertuzumab in platinum resistant ovarian cancer, fallopian tube cancer, or primary peritoneal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28(7):1215–1223.
 22. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature.* 2011; 474(7353):609–615.
 23. Ledermann J.A., Canevari S., Thigpen T. Targeting the folate receptor: diagnostic and therapeutic approaches to personalize cancer treatments. *Ann. Oncol.* 2015; 26(10):2034–2043.
 24. Gonen N., Assaraf Y.G. Antifolates in cancer therapy: structure, activity and mechanisms of drug resistance. *Drug Resist. Updat.* 2012; 15(4):183–210.
 25. Yap T.A., Carden C.P., Kaye S.B. Beyond chemotherapy: targeted therapies in ovarian cancer. *Nat. Rev. Cancer.* 2009; 9(3):167–181.
 26. Kalli K.R., Oberg A.L., Keeney G.L., Christianson T.J., Low P.S., Knutson K.L. Folate receptor alpha as a tumor target in epithelial ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2008; 108(3):619–626.
 27. Ebel W., Routhier E.L., Foley B., Jacob S., McDonough J.M., Patel R.K., Turchin H.A., Chao Q., Kline J.B., Old L.J., Phillips M.D., Nicolaidis N.C., Sass P.M., Grasso L. Preclinical evaluation of MORAB-003, a humanized monoclonal antibody antagonizing folate receptor-alpha. *Cancer Immun.* 2007; 7:6.
 28. Armstrong D.K., White A.J., Weil S.C., Phillips M., Coleman R.L. Farletuzumab (a monoclonal antibody against folate receptor alpha) in relapsed platinum-sensitive ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2013; 129(3):452–458.
 29. Vergote I., Armstrong D., Scambia G., Teneriello M., Sehouli J., Schweizer C., Weil S.C., Bantias A., Fujiwara K., Ochiai K., Poole C., Gorbunova V., Wang W., O'Shannessy D., Herzog T.J. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Study to Assess Efficacy and Safety of Weekly Farletuzumab in Combination With Carboplatin and Taxane in Patients With Ovarian Cancer in First Platinum-Sensitive Relapse. *J. Clin. Oncol.* 2016; 34(19):2271–2278.
 30. Naumann R.W., Coleman R.L., Burger R.A., Sausville E.A., Kutarska E., Ghamande S.A., Gabrail N.Y., Depasquale S.E., Nowara E., Gilbert L., Gersh R.H., Teneriello M.G., Harb W.A., Konstantinopoulos P.A., Penson R.T., Symonowski J.T., Lovejoy C.D., Leamon C.P., Morgenstern D.E., Messmann R.A. PRECEDENT: a randomized phase II trial comparing vintafolide (EC145) and pegylated liposomal doxorubicin (PLD) in combination versus PLD alone in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31(35):4400–4406.
 31. Kaufman B., Shapira-Frommer R., Schmutzler R.K., Audeh M.W., Friedlander M., Balmana J., Mitchell G., Fried G., Stemmer S.M., Hubert A., Rosengarten O., Steiner M., Loman N., Bowen K., Fielding A., Domchek S.M. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation. *J. Clin. Oncol.* 2015; 33(3):244–250.
 32. Kaye S.B., Lubinski J., Matulonis U., Ang J.E., Gourley C., Karlan B.Y., Amnon A., Bell-McGuinn K.M., Chen L.M., Friedlander M., Safra T., Vergote I., Wickens M., Lowe E.S., Carmichael J., Kaufman B. Phase II, open-label, randomized, multicenter study comparing the efficacy and safety of olaparib, a poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor, and pegylated liposomal doxorubicin in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30(4):372–379.
 33. Do K., Doroshow J.H., Kummar S. Wee1 kinase as a target for cancer therapy. *Cell Cycle.* 2013; 12(19):3159–3164.
 34. Hirai H., Iwasawa Y., Okada M., Arai T., Nishibata T., Kobayashi M., Kimura T., Kaneko N., Ohtani J., Yamana K., Itadani H., Takahashi-Suzuki I., Fukasawa K., Oki H., Nambu T., Jiang J., Sakai T., Arakawa H., Sakamoto T., Sagara T., Yoshizumi T., Mizuarai S., Kotani H. Small-molecule inhibition of Wee1 kinase by MK-1775 selectively sensitizes p53-deficient tumor cells to DNA-damaging agents. *Mol. Cancer Ther.* 2009; 8(11):2992–3000.
 35. Leijen S., van Geel R.M., Sonke G.S., de Jong D., Rosenberg E.H., Marchetti S., Pluim D., van Werkhoven E., Rose S., Lee M.A., Freshwater T., Beijnen J.H., Schellens J.H. Phase II study with Wee1 inhibitor AZD1775 plus carboplatin in patients with p53 mutated ovarian cancer refractory or resistant (< 3 months) to standard first line therapy. in ASCO Annual Meeting Proceedings. *J. Clin. Oncol.* 2016; 34(36):4354–4361.
 36. Hamanishi J., Mandai M., Ikeda T., Minami M., Kawaguchi A., Murayama T., Kanai M., Mori Y., Matsumoto S., Chikuma S., Matsumura N., Abiko K., Baba T., Yamaguchi K., Ueda A., Hosoe Y., Morita S., Yokode M., Shimizu A., Honjo T., Konishi I. Safety and Antitumor Activity of Anti-PD-1 Antibody, Nivolumab, in Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer. *J. Clin. Oncol.* 2015; 33(34):4015–4022.
 37. Varga A., Piha-Paul S.A., Ott P.A., Mehnert J.M., Berton-Rigaud D., Morosky A., Zhao G.Q., Rangwala R.A., Matei D. Pembrolizumab in patients (pts) with PD-L1-positive (PD-L1+) advanced ovarian cancer: Updated analysis of KEYNOTE-028. *J. Clin. Oncol.* 2017; 35(15):5513.
 38. Lee J.M., Dos Santos Zimmer A., Lipkowitz S., Annunziata C.M., Ho T., Chiou V.L. et al. Phase I study of the PD-L1 inhibitor, durvalumab (MEDI4736; D) in combination with a PARP inhibitor, olaparib (O) or a VEGFR inhibitor, cediranib (C) in women's cancers (NCT02484404). *J Clin Oncol.* 2016;34 ((suppl; abstr 3015)
 39. NCT01611558: Phase II Study of Ipilimumab Monotherapy in Recurrent Platinum-sensitive Ovarian Cancer – Study Results. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01611558>. Accessed 24 May 2016.

40. *Disis M.L., Patel M.R., Pant S., Infante J.R., Lockhart A.C., Kelly K., Beck J.T., Gordon M.S., Weiss G.J., Ejadi S., Taylor M.H., von Heydebreck A., Chin K.M., Cuillerot J.M., Gulley J.L.* Avelumab (MSB0010718C), an anti-PD-L1 antibody, in patients with previously treated, recurrent or refractory ovarian cancer: A phase Ib, open-label expansion trial. *J. Clin. Oncol.* 2015; 33(15):5509.
41. *Zheng H., Kavanagh J.J., Hu W., Liao Q., Fu S.* Hormonal therapy in ovarian cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2007; 17(2):325–338.
42. *Abu-Jawdeh G.M., Jacobs T.W., Niloff J., Cannistra S.A.* Estrogen receptor expression is a common feature of ovarian borderline tumors. *Gynecol Oncol.* 1996; 60(2):301–307.
43. *Gershenson D.M., Sun C.C., Iyer R.B., Malpica A.L., Kavanagh J.J., Bodurka D.C., Schmeler K., Deavers M.* Hormonal therapy for recurrent low grade serous carcinoma of the ovary or peritoneum. *Gynecol. Oncol.* 2012; 125(3):661–666.
44. *Rendina G.M., Donadio C., Giovannini M.* Steroid receptors and prognostic therapy in ovarian endometrioid carcinoma. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 1982; 3(3):241–246.
45. *Perez-Gracia J.L., Carrasco E.M.* Tamoxifen therapy for ovarian cancer in the adjuvant and advanced settings: systematic review of the literature and implications for future research. *Gynecol. Oncol.* 2002; 84(2):201–209.

Поступила 2 июня 2018 г.

DRUG TREATMENT FOR PATIENTS WITH OVARIAN CANCER PART 3. ANTI-ANGIOGENIC DRUGS, FOLATE RECEPTOR INHIBITORS, PARP, WEE1 INHIBITORS AND IMMUNOTHERAPY FOR PLATINUM-RESISTANT RELAPSES; HORMONE THERAPY FOR 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)

Contemporary foreign and domestic publications concerning the issues of pharmacologic treatment of ovarian cancer patients are reviewed. Clinical significance of anti-angiogenic drugs, folate receptor inhibitors, PARP, WEE1 and immunotherapy for platinum-resistant relapses is discussed. This part of the review is devoted to hormone therapy for ovarian cancer. Taking into account the key clinical, morphological and molecular-biological characteristics of ovarian cancer, the published data on the prognosis of drug therapy for these neoplasms are discussed.

Key words: ovarian cancer, drug therapy, anti-angiogenic drugs, folate receptor inhibitors, PARP, WEE1, immunotherapy, platinum-resistant relapses, hormone therapy.

For citation: Khokhlova S.V., Kushlinsky D.N. Drug treatment for patients with ovarian cancer. Part 3. Anti-angiogenic drugs, folate receptor inhibitors, PARP, WEE1 inhibitors and immunotherapy for platinum-resistant relapses; hormone therapy for ovarian cancer. *Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry.* 2018;21(9):15–24. <https://doi.org/10.29296/25877313-2018-09-02>



Лекарственные препараты, разработанные ВИЛАР

Камадол (масляный экстракт) (рег. № 96/432/13) – противовоспалительное средство, получаемое из травы ромашки аптечной (ромашки ободранной) *Chamomilla recutita* (L.) Rauschert (*Matricaria recutita* L., *M. chamomilla* L.) и травы ноготков лекарственных (календулы лекарственной) – *Calendula officinalis* L., экстракцией маслом из плодов расторопши пятнистой – *Silybum marianum* (L.) Gaertn.

Леспефлан (экстракт жидкий очищенный) (рег. №№ 001423/01; 000571; 001865/01) – гипозотемическое, диуретическое и противовоспалительное средство в комплексном лечении хронической почечной недостаточности различного генеза, получаемое из побегов леспедецы двуцветной (*Lespedeza bicolor* Turcz.).

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

Факс: 8(495)712-09-18;

e-mail: vilarnii.ru; www.vilarnii.ru