

Перспективы лекарственного лечения рецидивов рака яичников

О.В. Пономарева^{1,2}, В.В. Бойко³, Е.В. Харченко^{2,4}

¹Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии имени Р.Е. Кавецкого НАН Украины, г. Киев

²Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев

³ГУ «Институт общей и неотложной хирургии имени В.Т. Зайцева НАМН Украины», г. Харьков

⁴Киевский городской клинический онкологический центр, г. Киев

В статье рассматриваются недавние клинические исследования, проведенные с новыми химиотерапевтическими препаратами для лечения пациенток с раком яичников. Описаны новые схемы и модификации имеющихся стандартных схем, режимы и последовательность введения препаратов, оцениваются данные, касающиеся использования новых цитостатиков и их комбинаций.

Ключевые слова: лечение рецидива рака яичников, химиотерапия при рецидиве рака яичников.

Несмотря на то что рак яичников (РЯ) является одной из наиболее чувствительных к химиотерапии (ХТ) опухолей, у большинства больных с III–IV стадией заболевания в первые 2–3 года после окончания химиотерапии развивается рецидив опухолевого процесса. Если целесообразность хирургических вмешательств и их объемы при рецидивах РЯ являются обсуждаемым вопросом, то необходимость проведения цитостатического лечения рецидивов РЯ признается всеми исследователями [1]. Почти все авторы отмечают, что на эффективность ХТ влияет длительность безрецидивного периода, локализация рецидива, объем опухоли, а также соматическое состояние больной, ее возможность переносить терапевтические дозы лекарственного лечения. При развитии резистентности опухоли к проводимому лечению рекомендуется назначать так называемую сальважную ХТ, которая эффективна в 5–10% наблюдениях и включает в себя препараты резерва. В последние годы благодаря развитию молекулярной генетики изменился подход к лечению данной категории больных. В последнее время активно разрабатываются так называемые таргетные препараты, которые прицельно блокируют тот или иной молекулярно-биологический фактор, повышают чувствительность опухоли к ХТ и в конечном итоге увеличивают эффективность лечения, время без прогрессирования и выживаемость [1].

При анализе опухолевого материала РЯ в крупных рандомизированных исследованиях был обнаружен ряд молекулярно-биологических факторов, прогнозирующих ответ опухоли на ХТ и влияющих на выживаемость. Так, было установлено, что высокая экспрессия EGFR, Her2/neu, глутатион-S-трансферазы- ρ 1 (GST- ρ 1), p53 и ki-67 коррелируется с плохим прогнозом и уменьшением выживаемости. На клеточных линиях РЯ было обнаружено, что гиперэкспрессия EGFR, Her2/neu снижает чувствительность клеток к ХТ. При блокировании EGFR увеличивался эффект платиновых производных. Гиперэкспрессия Her2/neu снижает чувствительность опухолевых клеток к таксолу, доксорубину и платиновым производным, таким образом, при блокировании Her2/neu эффективность этих цитостатиков возрастала [4].

Что касается препаратов платины, то основным их механизмом действия является прямое повреждающее влияние ДНК. В клетке существует ферментная система репарации, направленная на восстановление химической структуры ДНК. В устранении последствий модификации ДНК под воздействием препаратов платины решающую роль играет нуклеотидная эксцизионная репара-

ция ДНК (NER: nucleotide excision repair). Ключевым ферментом NER служит ERCC1. Высокая экспрессия ERCC1 ассоциируется с низкой чувствительностью опухоли к препаратам платины. В опухоли яичников гиперэкспрессия ERCC1 наблюдается в 37,7% случаев. При анализе материала больных РЯ, получавших ХТ препаратами платины, отмечена статистически достоверная корреляция между ответом опухоли на ХТ и экспрессией ERCC1. При высокой экспрессии ERCC1 объективный ответ на ХТ наблюдался в 35,6% случаев, а при низкой – в 63,6% ($p=0,0052$) [14].

В настоящее время считается целесообразным исследовать опухолевый материал РЯ на амплификацию гена Her2/neu и гиперэкспрессию его белка. В подгруппе муцинозных и светлоклеточных карцином этот рецептор встречается значительно чаще, чем при других клеточных подтипах. В таких случаях может быть получен эффект от использования анти-Her2-терапии (трастузумаб); в наиболее крупном исследовании амплификация Her2/neu отмечена в 6 из 33 (18%) образцов муцинозных карцином яичников. Трое пациенток с амплификацией Her2/neu получали трастузумаб. В двух случаях отмечен длительный эффект [1].

Ведущими регуляторными органами Европы и США в конце 2014 г. был одобрен олапариб – ингибитор полиаденозиндифосфатрибозы-полимеразы (PARP), который использует нарушения репарации ДНК, вызывая гибель преимущественно опухолевых клеток. В Европе олапариб может применяться в качестве первого препарата для поддерживающей терапии взрослых пациентов с рецидивирующим серозным эпителиальным РЯ, раком маточных труб, первичным раком брюшины высокой степени злокачественности с мутацией BRCA (герминальной и/или соматической), чувствительного к препаратам платины, у которых был достигнут полный или частичный ответ на химиотерапию с использованием препаратов платины.

В США олапариб был одобрен в рамках Программы ускоренного одобрения FDA в качестве монотерапии при распространенном РЯ с герминальной BRCA-мутацией (значимой или предположительно значимой) для пациентов, получивших 3 и более линии терапии. Это первый ингибитор PARP, который одобрен у больных РЯ с мутацией BRCA, чувствительным к препаратам платины. Известно, что 10–15% серозных карцином яичников имеет наследственный характер, обусловленный герминальной мутацией генов BRCA 1 или 2. Эти опухоли имеют дефект системы гомологичной рекомбинации ДНК, в работе которой оба белка в норме принимают участие. В этом случае опухолевые клетки становятся гиперзависимыми от одной из пяти других систем репарации. В случае РЯ речь идет о гиперзависимости от эксцизионной репарации азотистых оснований (base excision repair). В работе этого пути репарации принимает участие фермент PARP (поли(АДФ-рибоза)полимераза). Его ингибирование при условии дефицита гомологичной рекомбинации ведет клетку к апоптозу из-за невозможности репарации всех возникших повреждений ДНК [16].

Оценка эффективности олапариба в США основана на анализе данных наблюдения 137 пациенток с поддающимся изме-

Оценка эффективности бевацизумаба (15 мг/кг) у пациенток с рецидивом рака яичников

Показатель	R. Burger и соавторы (n=62)	S. Cannistra и соавторы (n=44)
Полная ремиссия	4,8	0
Частичная ремиссия	12,9	15,9
Стабилизация	54,8	25
Время до прогрессирования, мес	4,7	4,3

рению распространенным РЯ с герминальной мутацией BRCA, которые ранее получили 3 или более линий химиотерапии. Результаты исследований продемонстрировали, что частота общего ответа на терапию составляет 34% (95% доверительный интервал (ДИ) от 26% до 42%). Медиана длительности ответа на терапию составила 7,9 мес (95% ДИ – от 5,6 до 9,6 мес). В исследовании олапариба было установлено, что поддерживающая терапия олапарибом значительно увеличивала выживаемость без прогрессирования (ВБП) в сравнении с плацебо у больных РЯ с мутацией BRCA: медиана ВБП составила 11,2 месяца в сравнении с 4,3 мес (отношение рисков по ВБП составило 0,18; ДИ 0,10–0,31, $p < 0,0001$). Наиболее частые нежелательные явления, связанные с монотерапией олапарибом, зарегистрированные на сегодня, в целом были легкой или умеренной степени и включали в себя тошноту, рвоту, утомляемость и анемию [14, 3].

Был произведен анализ активности олапариба в сравнении с другими лекарственными препаратами, демонстрирующими активность при рецидивах РЯ. Опубликованы результаты исследования II фазы по сравнению олапариба в двух разных дозах и липосомального доксорубина у пациенток с мутацией BRCA. Медианы времени до прогрессирования составили 6,5, 8,8 и 7,1 мес при применении олапариба 200 мг, 400 мг и липосомального доксорубина соответственно [12]. Изучение олапариба продолжается при других ситуациях; показана эффективность это молекулы при отсутствии герминальной мутации BRCA. Опубликованы результаты лечения олапарибом пациенток с высокозлокачественными серозными карциномами яичников и неизвестным статусом BRCA. Отмечено 26,4% объективных эффектов во всей группе (n=53); частота объективных эффектов схожа с таковой в группе отобранных пациенток. Из 53 пациенток у 7 были мутации BRCA, а из 46 пациенток без мутации BRCA в 11 (23,9%) случаях отмечен объективный эффект [5]. Это может быть следствием того, что 20% всех высокозлокачественных серозных карцином яичников (опухоли II типа) содержат не только герминальные, но и соматические BRCA-мутации.

Сегодня продолжается изучение олапариба в сочетании с другими таргетными и цитотоксическими агентами в лечении РЯ.

Ингибиторы сигнального пути фосфатидилинозитол-3-киназы сейчас проходят ранние стадии клинических исследований. На уровне I–II фаз находятся ингибиторы PI3K, AKT, PDK-1. Проводятся исследования при РЯ и с ингибиторами рецептора инсулиноподобного фактора роста I типа.

Продолжаются также исследования препаратов, способных воздействовать на эпигенетические механизмы опухолевой прогрессии и резистентности к противоопухолевой терапии – деметилизирующих препаратов и ингибиторов деацетилазы. При низкой собственной противоопухолевой активности сочетание их с цитотоксическими агентами – препаратами платины (в первую очередь карбоплатином) может оказаться перспективным. Ряд исследований *in vitro* установили, что резистентность к производным платины сопровождается гиперметилацией некоторых генов и сигнальных путей, задействованных в ответе на действие этих препаратов, потому применение деметилирующих препаратов способно восстанавливать чувствительность клеток РЯ к карбоплатину [1]. В 2011 г. исследователи Британской онкологической группы опубликовали результаты исследования II фазы режима с включением децитабина и карбоплатина у 17 пациенток с платинорезистентным и рефрактерным РЯ. Получены многообещающие результаты: 35% объективных

эффектов, а медиана времени до прогрессирования составила 10,1 мес [9].

При многих злокачественных опухолях, в том числе и при РЯ, отмечен высокий уровень экспрессии VEGF – фактора роста эндотелия сосудов, который коррелируется с плохим прогнозом. Поддержание жизнеспособности злокачественных клеток во вновь образованных опухолевых капиллярах требует постоянной стимуляции VEGF. Бевацизумаб является моноклональным антителом, которое блокирует действие VEGF и прекращает стимуляцию этого фактора, что приводит к апоптозу эндотелиальных клеток, гибели сосудов опухоли и ее регрессии, так как известно, что наличие кровоснабжения необходимо для любых опухолей [1].

Первые публикации по использованию бевацизумаба в монотерапии при рецидивирующем РЯ появились на Конференции Американского общества клинической онкологии (ASCO) в 2005 и 2006 годах. В исследованиях R. Burger и соавторов и S. Cannistra и соавторов авастин применялся в дозе 15 мг/кг каждые 3 нед у 62 и 44 пациенток (ранее получавших 2 линии и более ХТ) соответственно. Оценка эффективности бевацизумаба в данных исследованиях приведена в таблице.

Рассматриваются также другие варианты антиангиогенной терапии, которые могут использоваться при развитии резистентности к бевацизумабу. Ингибитор тирозинкиназы цедираниб блокирует передачу сигнала от всех трех известных рецепторов сосудистого эндотелиального фактора (VEGFR-1,-2,-3), c-Kit, рецепторов фактора роста тромбоцитов, а также, в меньшей степени, фибробластов. При использовании в монорежиме в исследовании II фазы у пациенток с рецидивирующим РЯ в 30% случаев достигался клинический эффект, выраженный в виде частичного ответа или стабилизации более 16 нед [10].

В клиническом исследовании III фазы, получившей название «ICON6», доказано, что цедираниб в комбинации с платиносодержащими режимами способствует улучшению выживаемости без прогрессирования пациенток с РЯ, а его продолжительный прием приводит к улучшению не только безрецидивной, но и общей выживаемости. Пациентки, включенные в исследование, были разделены на три группы. Все пациентки получали платиносодержащую терапию. Дополнительно 1-я группа получала плацебо, 2-я – цедираниб в дозе 20 мг/сут с последующим длительным приемом плацебо на протяжении 18 мес, 3-я – цедираниб в дозе 20 мг/сут с последующим его длительным приемом. При сравнении выживаемости без прогрессирования группы плацебо с объединенной группой цедираниба были получены статистически значимые различия (отношения рисков – HR=0,57; 95% ДИ 0,45–0,74; log-rank test $p=0,00001$). Для группы цедираниба увеличилось время до прогрессирования заболевания на 3,2 мес – с 9,4 мес до 12,6 мес. Также было отмечено удлинение времени общей выживаемости в группе цедираниба с 17,6 до 20,3 мес (HR=0,70; log-rank test $p=0,0419$). При сравнении выживаемости без прогрессирования между 1-й и 2-й группами с помощью ОСВВ отмечено увеличение времени до прогрессирования на 2 мес – с 9,4 до 11,4 мес (HR=0,68; log-rank test $p=0,0022$). Нежелательные явления чаще наблюдались в 3-й группе пациенток, наиболее частыми из них были гипертензия, диарея, гипотиреозидизм и др. [8].

При платиночувствительных рецидивах РЯ интерес вызывает сочетание олапариба и цедираниба: при сочетании применении этих препаратов улучшается выживаемость без про-

грессирования при высокой степени злокачественности серозном или эндометриоидном РЯ [6].

Сегодня изучается активность при РЯ еще нескольких препаратов, обладающих антиангиогенным действием. Препарат требананиб, являющийся ингибитором других проангиогенных факторов, ангиопоэтинов 1 и 2, оценивали в исследовании II фазы в дозах 10 мг/кг и 3 мг/кг при рецидивирующем РЯ в сочетании с паклитакселом в еженедельном режиме. Контрольную группу составляли пациентки, получавшие паклитаксел в сочетании с плацебо. В исследование была включена 161 пациентка [7]. Медианы времени до прогрессирования в группах trebananib 10 мг/кг, trebananib 3 мг/кг и плацебо составили 7,2, 5,7 и 4,6 мес ($p=0,17$). Отсутствие статистически значимых различий при сравнении времени до прогрессирования объясняется небольшим числом пациенток в группах, поэтому в настоящее время проводятся крупные исследования TRINOVA 1 и TRINOVA 3 по оценке эффективности химиотерапии trebananib как в первой линии, так и при рецидивах. Предварительные результаты исследования TRINOVA 1 опубликованы в 2014 году; медиана выживаемости без прогрессирования достоверно выше в группе больных, которые получали trebananib (7,2 мес [5,8–7,4] vs 5,4 мес [95% CI 4,3–5,5], hazard ratio 0,66, 95% CI 0,57–0,77; $p<0,0001$) [11].

Перспективи лікарського лікування рецидивів раку яєчників

О.В. Пономарьова, В.В. Бойко, К.В. Харченко

У статті розглядаються недавні клінічні дослідження, проведені з новими хімотерапевтичними препаратами для лікування пацієнток з раком яєчників. Описано нові схеми і модифікації наявних стандартних схем, режими і послідовність введення препаратів, оцінюються дані, що стосуються використання нових цитостатиків і їхніх комбінацій.

Ключові слова: лікування рецидиву раку яєчників, хімотерапія при рецидиві раку яєчників.

На мировом фармацевтическом рынке в последние несколько лет появились представители группы конъюгированных препаратов. Для лечения рецидивирующего РЯ предложен винтафолид – конъюгат винкаалкалоида и фолиевой кислоты. Препарат оказался эффективен при платино-резистентном РЯ; его применение в сочетании с липосомальным доксорубицином приводит к статистически значимому увеличению времени до прогрессирования по сравнению с монотерапией липосомальным доксорубицином (медианы времени до прогрессирования составили 21,7 и 11,7 нед соответственно) [12].

ВЫВОДЫ

Таким образом, анализ новых аспектов лекарственного лечения рецидива рака яичников является актуальным вопросом и требует дальнейшего изучения. В данном обзоре представлены лишь некоторые исследования по изучению новых препаратов. Изложенное выше дает возможность значительно повысить эффективность лечения данной группы больных, продлить безрецидивную и общую выживаемость, снизить токсический профиль и, таким образом, поддерживать хороший уровень качества жизни пациенток с рецидивом рака яичников.

Prospects for the medicinal treatment of relapsed ovarian cancer

O. Ponomariova, V. Bojko, K. Kharchenko

The article examines recent clinical study conducted with new chemotherapeutic agents for the treatment of patients with ovarian cancer. Describes the new scheme and modification of existing standard patterns, and modes of administering drugs sequentially, evaluated data related to the use of new cytostatic drugs, and combinations thereof.

Key words: treatment of recurrent ovarian cancer, chemotherapy for recurrent ovarian cancer.

Сведения об авторах

Ольга Владимировна Пономарева – Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии имени Р.Е.Кавецкого НАН Украины, кафедра онкологии Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бул. Т.Г.Шевченко, 13

Валерий Владимирович Бойко – ГУ «Институт общей и неотложной хирургии имени В.Т. Зайцева НАМН Украины», 61103, Харьков, въезд Балакирева, 1

Екатерина Владимировна Харченко – Киевский городской клинический онкологический центр, кафедра онкологии Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бул. Т.Г.Шевченко, 13. E-mail: kharchenko@rambler.ru

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Хохлова С.В. Новые тенденции в лечении распространенного рака яичников / Опухоли женской репродуктивной системы. – 2008. – № 4. – С. 84–93.
2. Asadollahi R. Epigenetics of ovarian cancer: from the lab to the clinic / R. Asadollahi, C.A. Hyde, X.Y. Zhong // Gynecol Oncol. – 2010. – № 118 (1). – P. 81–7.
3. Audeh M.W. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer: a proof-of-concept trial / Audeh M.W., Carmichael J., Penson R.T. // Lancet. – 2010. – № 376 (9737). – P. 245–51.
4. Crijns A. Prognostic factors in ovarian cancer: current evidence and future prospects / A. Crijns, H. Boezen // Eur J Cancer. – 2011. – № 1. – P. 127–45.
5. Gelman K. Can we define tumors that will respond to PARP inhibitors? A phase II correlative study of olaparib in advanced serous ovarian cancer and triple negative breast cancer / K. Gelman // J Clin Oncol. – 2010. – № 28. – P. 15–17.
6. Joyce F. Liu Combination cediranib and olaparib versus olaparib alone for women with recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 study / Joyce F. Liu, William T. Barry, Michael Birrer // The Lancet Oncology. – 2014. – № 11. – P. 1207–1214.
7. Karlan B.Y. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study of AMG 386 combined with weekly paclitaxel in patients with recurrent ovarian carcinoma / B.Y. Karlan, A.M. Oza, V.L. Hansen // J Clin Oncol. – 2010. – № 28. – P. 15–17.
8. Ledermann J. et al. Randomised double-blind phase III trial of cediranib (AZD 2171) in relapsed platinum sensitive ovarian cancer: Results of the ICON6 trial / The European Cancer Congress 2013. – Sep 30. – Abstract 10.
9. Matei D. A phase II study of decitabine and carboplatin in recurrent platinum (Pt)-resistant ovarian cancer (OC) / D. Matei, C. Shen, F. Fang // J Clin Oncol. – 2011. – № 29. – P. 201–23.
10. Matulonis U.A. Cediranib, an oral inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor kinases, is an active drug in recurrent epithelial ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancer / U.A. Matulonis, S. Berlin, P. Ivy // J Clin Oncol. – 2009. – № 27 (33). – P. 5601–6.
11. Monk B.J. Anti-angiopoietin therapy with trebananib for recurrent ovarian cancer (TRINOVA-1): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial / Monk B.J., Poveda A., Vergote I. // Lancet Oncol. – 2014. – № 15. – P. 799–808.
12. Naumann R.W. PRECEDENT: A randomized phase II trial comparing EC145 and pegylated liposomal doxorubicin (PLD) in combination, versus PLD alone, in subjects with platinum-resistant ovarian cancer / R.W. Naumann, R.L. Coleman, R.A. Burger // J Clin Oncol. – 2011. – № 29. – P. 201–18.
13. Phase II study of the oral PARP inhibitor olaparib (AZD2281) versus liposomal doxorubicin in ovarian cancer patients with BRCA1 and/or BRCA2 mutations / Kaye S. et al. // Ann Oncol. – 2010. – № 21. – P. 537–48.
14. Steffensen K., Waldstrom M. et al. Prediction of response to chemotherapy by ERCC1 immunohistochemistry and ERCC1 polymorphism in ovarian cancer / Proc ASCO. – 2012. – abstr 5568.
15. Vasoactivity of AG014699, a Clinically Active Small Molecule Inhibitor of Poly(ADP-ribose) Polymerase: a Contributory Factor to Chemopotentiation In vivo / Ali M. et al. // Clin. Cancer Res. – 2009. – № 15 (19). – P. 6106–6112.
16. Weil M.K. PARP inhibitor treatment in ovarian and breast cancer / M.K. Weil, A.P. Chen // Curr Probl Cancer. – 2011. – № 35 (1). – P. 7–50.

Статья поступила в редакцию 07.03.2016