

DOI: 10.26693/jmbs03.02.194

УДК 618.11-006.04-085.27

Неффа М. Ю.

ТАРГЕТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ В ТЕРАПИИ РАКА ЯИЧНИКОВ

Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

marinaneffa@gmail.com

В статье рассмотрены на примерах результатов проведенных крупных мировых клинических исследований современное состояние и перспективы применения различных групп таргетных препаратов (ингибиторов ангиогенеза, фолатных рецепторов, PARP, PI3K/Akt-сигнального пути) в аспекте гистологической и молекулярно-биологической классификации рака яичников. Показано, что при любом гистологическом типе рака яичников могут использоваться ингибиторы ангиогенеза, наиболее изученным из которых является бевацизумаб, однако при этом назначение его всем без исключения пациенткам нецелесообразно. Для индивидуализации лечебных подходов и поисков критериев назначения различных групп таргетных препаратов больным злокачественными опухолями яичников необходимы дальнейшие исследования.

Ключевые слова: рак яичников, клинические исследования, таргетная терапия, бевацизумаб.

Введение. Рак яичников (РЯ) – чрезвычайно гетерогенное заболевание. Одной из основных проблем поиска индивидуализированного подхода к его лечению является отсутствие очевидных мишеней, на которые направлен механизм действия таргетных препаратов. Патогенез РЯ представляет сложный запутанный процесс, поскольку в нём задействовано большинство известных в настоящий момент сигнальных путей, и это приводит к затруднению при выборе мишеней для воздействия. Формы заболевания различаются по клиническому течению, а также по молекулярным нарушениям, лежащим в основе опухолевой прогрессии. Именно этим ещё недавно объяснялись неудачи исследований таргетной терапии при РЯ. Однако в последние годы удалось создать молекулярно-биологическую классификацию этого заболевания. На основе данных молекулярно-биологического и клиничко-морфологического анализа пограничных и инвазивных опухолей яичников установлены два принципиально разных пути канцерогенеза наиболее часто встречающегося серозного РЯ [4].

На молекулярном уровне опухоли первого типа характеризуются наличием мутации генов KRAS, BRAF, PTEN, присутствием дикого типа TP53, относительной генетической стабильностью, низкой степенью злокачественности и возникают на месте хорошо описанных предшественников, в

частности из пограничных опухолей [5]. Второй путь (примерно 75% случаев) характерен для агрессивных, высокой степени злокачественности опухолей, возникающих без каких-либо предшественников. Такие опухоли отличаются наличием мутации TP53, выраженной генетической нестабильностью и отсутствием мутаций генов, характерных для опухолей первого типа [6].

Эти и ещё некоторые особенности канцерогенеза РЯ дают основу для разработки таргетных препаратов, воздействующих на относительно часто встречающиеся молекулярные нарушения в опухолевых клетках [10, 14].

Согласно полученным в ходе проведения крупных исследований III фазы GOG-0218 и ICON7 данным установлено, что хорошо известный препарат бевацизумаб, действие которого реализуется за счёт связывания с VEGF (vascular endothelial growth factor – фактор роста эндотелия сосудов), статически значимо увеличивает время до прогрессирования РЯ. Речь идёт о применении его в химиотерапии (ХТ) I линии в комбинации с паклитакселом и карбоплатином по сравнению с терапией карбоплатином и паклитакселом без бевацизумаба [3, 26].

Дизайн этих двух исследований имеет принципиальные различия. В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании GOG-0218 доза бевацизумаба составляла 15 мг/кг. Пациентки с III–IV стадиями РЯ были рандомизированы в 3 группы. Больные в 1 группе получали 6 курсов ХТ карбоплатином и паклитакселом в сочетании с плацебо; во 2 группе – 6 курсов ХТ с бевацизумабом (6 курсов) с последующим переводом на поддерживающую терапию плацебо; в 3 группе – 6 курсов ХТ с бевацизумабом, затем переводились на бевацизумаб, который суммарно принимали в течение 15 месяцев (во время ХТ и после её окончания) [3]. Добавление бевацизумаба только во время ХТ не привело к улучшению результатов лечения по сравнению с группой контроля (медианы времени до прогрессирования составили 10,2 и 11,3 мес. соответственно). При этом применение бевацизумаба во время ХТ с последующим поддерживающим лечением препаратом в течение 15 месяцев статистически значимо увеличило медиану времени до прогрессирования на 4 месяца по сравнению с группой контроля (14,1 и 10,3 мес. соответственно, $p < 0,0001$). По итогам

промежуточного анализа продолжительность жизни больных по группам статистически значимо не различалась, что может быть связано с так называемым перекрестом, поскольку препарат в период проведения исследования уже активно применялся в клинической практике при рецидивах РЯ и больные контрольной группы могли получать его в дальнейшем. Так, в группе с плацебо последующее лечение бевацизумабом или другим антиангиогенным препаратом проводилось практически в два раза чаще, чем в группе с поддерживающей терапией бевацизумабом.

Многоцентровое рандомизированное исследование ICON7 предусматривало включение больных как с распространённым процессом (III-IV стадии), так и с ранним РЯ (I-II стадии). Доза бевацизумаба в этом исследовании была в 2 раза ниже, чем в исследовании GOG-0218, а длительность его применения ограничивалась 12 месяцами [3]. Исследование продемонстрировало пользу длительного лечения бевацизумабом с увеличением медианы времени до прогрессирования на 2 месяца по сравнению с группой контроля, получавшей только ХТ. Медианы составили 18,3 и 16 месяцев соответственно, $p=0,001$ [26].

Бевацизумаб увеличивает время до прогрессирования и при платиночувствительных рецидивах РЯ. Это доказано в крупном рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании OCEANS, где препарат в дозе 15 мг/кг применялся в сочетании с ХТ карбоплатином и гемцитабином [1]. Продемонстрировано статистически значимое увеличение медианы времени до прогрессирования с 8,4 мес. в группе контроля до 12,4 мес. в исследуемой группе ($p<0,0001$). Длительность лечения бевацизумабом ограничивалась прогрессированием заболевания.

В 2012 г. на конференции ASCO (American Society of Clinical Oncology – Американское общество клинической онкологии) представлены результаты исследования AURELIA, целью которого была оценка эффективности бевацизумаба при платинорезистентном РЯ [5]. Больные с длительностью бесплатинового интервала менее 6 месяцев получали ХТ в сочетании с таргетной терапией или только ХТ, которая включала липосомальный доксорубин, еженедельно паклитаксел или топотекан на выбор. Лечение проводилось до прогрессирования с последующим переходом на монотерапию бевацизумабом для группы пациенток, получавших только ХТ. Исследование показало статистически значимое увеличение медианы времени до прогрессирования почти в 2 раза: с 3,4 до 6,7 месяца. Частота объективных ответов также имела статистически значимые отличия в пользу бевацизумаба.

Следует отметить, что согласно литературным данным до последнего времени отношение к на-

значению бевацизумаба в качестве поддерживающей терапии было достаточно неоднозначным. Например, в США (рекомендации NCCN) режим ХТ с включением этого препарата в рамках первой линии упоминается, однако эксперты считают его внедрение необоснованным. В мае 2013 года были опубликованы последние рекомендации The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Великобритании, где данный препарат не рекомендуют использовать в рамках первой линии ХТ [24]. Объяснением этому факту послужили работы, в которых отмечено, что достигнутый эффект от добавления препарата к первой линии ХТ несоизмерим с его высокой стоимостью. Обсуждению в этих исследованиях подлежало только увеличение времени до прогрессирования на 6 мес. без увеличения продолжительности жизни. Высокая стоимость лечения не оправдывает добавление бевацизумаба в первую линию терапии всем больным распространённым РЯ, но его биологическую активность не стоит сбрасывать со счетов. И вопрос о назначении бевацизумаба пациенткам из группы высокого риска с остаточными очагами более 1 см после проведения хирургического лечения в настоящий момент продолжает оставаться открытым.

Бевацизумаб является на сегодняшний день наиболее изученным таргетным препаратом при РЯ, однако не единственным. На этапе клинических исследований находится немало новых препаратов, воздействующих на ангиогенез опухоли, – ингибиторы тирозинкиназных доменов рецепторов к сосудистому эндотелиальному, тромбоцитарному факторам роста, фактору роста фибробластов, а также ингибиторы ангиопоэтина – 1, - 2.

Новый подход к антиангиогенной терапии заключается в ингибировании не одного эндотелиального фактора (как в случае бевацизумаба), а двух и более сигнальных путей, задействованных в этом процессе. Если на ранних этапах канцерогенеза VEGF и его рецепторы являются основными драйверами ангиогенеза в опухоли, то в процессе опухолевой прогрессии присоединяются другие пути, ведущие впоследствии к развитию резистентности к бевацизумабу [13]. К ним относятся тромбоцитарный фактор роста (PDGF – platelet-derived growth factor) и фактор роста фибробластов (FGF-fibroblast growth factor). Блокирование всех этих сигнальных молекул или их рецепторов весьма целесообразно, поскольку их действие взаимосвязано. Один из таких препаратов – тирозинкиназный ингибитор цедираниб – блокирует передачу сигнала от всех трёх известных рецепторов сосудистого эндотелиального фактора роста тромбоцитов, а также в меньшей степени фибробластов. В настоящее время продолжается крупное рандомизированное исследование ICON6 по оценке эффективности цедираноба в сочетании с ХТ второй линии при платиночувствительном РЯ.

К другим ингибиторам тирозинкиназы, активно изучаемым в последнее время, относятся препараты пазопаниб и нинтеданиб. В исследование III фазы AGO-OVAR16 было включено 940 больных распространённым РЯ, получавших не менее 5 курсов ХТ с препаратами таксанового ряда и платины, без явных признаков прогрессирования заболевания после окончания терапии [8]. После рандомизации пациентки получали либо пазопаниб в дозе 800 мг в сутки, либо плацебо в течение 24 месяцев. Предварительные данные отдалённых результатов демонстрируют преимущество в группе больных, получавших поддерживающую терапию пазопанибом, в сравнении с группой плацебо. Медиана ВДП составила 17,9 и 12,3 мес. соответственно ($p = 0,0021$). Анализ токсичности показал, что больше чем в половине случаев (58%) доза исследуемого препарата была редуцирована. Из токсичности 3-4 ст. стоит отметить увеличение в группе пазопаниба частоты артериальной гипертензии (31% vs 6%), печёночной токсичности (9% vs 1%), нейтропении (10% vs 2%), диареи (8% vs 1%). Учитывая отсутствие данных подгруппового анализа сложно определить место пазопаниба в первой линии лечения РЯ. Поддерживающая терапия препаратом для всех категорий пациенток может быть использована в качестве способа увеличения светлого промежутка и тем самым увеличения эффективности препаратов платины второй линии. Однако стоимость лечения во многом не позволит применять такую тактику. Более того, всё чаще обсуждается различная эффективность и токсичность таргетных агентов в зависимости от принадлежности больной к определённой этнической группе. Например, медиана ВДП при использовании пазопаниба у пациенток азиатской расы составила 18,1 мес., при этом токсичность оказалась высокой (в 75% случаев отмечена редукция дозы) [22].

Результаты исследования AGO-OVAR 12 были впервые доложены в 2013 году [9]. Препарат нинтеданиб (селективный ингибитор VEGFR, PDGFR, FGFR) исследовался совместно с первой линией ХТ (паклитаксел и карбоплатин) и далее в качестве поддерживающего лечения в течение 120 недель или до прогрессирования. Представленные результаты показали, что добавление нинтеданиба не приводит к значительному увеличению медианы ВДП (16,6 мес. в группе контроля и 18,3 мес. в исследуемой группе, $p = 0,001$). Но при проведении подгруппового анализа в группе низкого риска (пациентки с II–III стадиями и остаточными опухолями менее 1 см) статистически значимое увеличение медианы ВДП отмечено в группе больных, получавших нинтеданиб (27,1 мес. и 20,8 мес. соответственно). Данных по продолжительности жизни пока нет. Спектр токсичности 3-4 степени представлен гастроинтестинальной токсичностью,

нейтропенией, приведшим к редукции дозы препарата в 48% случаях.

Из всего вышеперечисленного очевиден тот факт, что назначать таргетные препараты всем без исключения больным РЯ не рационально. Выходом из сложившейся ситуации, по мнению многих исследователей, является выделение групп больных по клиническим признакам для назначения таргетной терапии. Однако чётко определить эту категорию пациенток достаточно сложно, учитывая разносторонние данные, полученные в ходе проведения различных исследований. Возможно ингибиторы VEGF эффективнее для больных с неблагоприятным прогнозом, а ингибиторы тирозинкиназы, наоборот, для больных с относительно благоприятным прогнозом?

Ещё одним перспективным классом препаратов являются антагонисты фолатных рецепторов альфа. Установлено, что на мембране клеток РЯ (за исключением муцинозного) более чем в 70% случаев экспрессирован рецептор фолатов альфа [17]. Соединяясь с фолатами, рецептор индуцирует эндоцитоз, благодаря чему фолаты попадают в цитоплазму опухолевой клетки и служат источником для синтеза ДНК. Ингибирование этих рецепторов способно, во-первых, заблокировать транспорт фолатов в опухолевую клетку, а во-вторых, вызывать целенаправленный апоптоз опухолевых клеток, если связывающийся с фолатным рецептором препарат обладает цитотоксическим эффектом. Один из подобных препаратов ЕС 145 (винтафолид) представляет собой фолиевую кислоту, конъюгированную с винкаалкалоидным производным. Препарат оказался эффективен при платино-резистентном РЯ, приводя к статистически значимому увеличению ВДП при его добавлении к липосомальному доксорубину по сравнению с монотерапией последним (21,7 нед. и 11,7 нед. соответственно) [23].

Ещё одной группой препаратов являются PARP – ингибиторы, используемые на сегодняшний день как агенты направленного действия и отвечающие представлениям о таргетной терапии. Механизм действия в данном случае направлен на подавление эксцизионной репарации одноцепочечной ДНК [11, 16]. В нормальной клетке при повреждении ДНК могут использоваться альтернативные пути восстановления, и чаще всего этим путём оказывается гомологическая рекомбинация. У больных с мутацией гена BRCA1/2 репарация за счёт гомологической рекомбинации является неполноценной. При использовании ингибиторов PARP у этой категории пациенток происходит блокирование обоих путей восстановления ДНК, что приводит клетку к последующей гибели в связи с отсутствием репарационного потенциала. Этот процесс был назван синтетической летальностью [28]. На нём основано действие ингибиторов

фермента PARP, когда они используются в моно-режиме. Истинная мутация в генах BRCA1/2 встречается в 10–15% случаев. В 50% случаев нарушение механизмов гомологической рекомбинации может быть вызвано другими причинами: соматически приобретенные мутации в соответствующих генах, их эпигенетическая инактивация и независимые дефекты в механизме гомологической рекомбинации [25]. Попытка доказать эффективность ингибитора PARP олапариба у всех больных высокозлокачественным серозным РЯ без поиска биомаркеров оказалась не совсем удачной. Об этом свидетельствуют результаты рандомизированного исследования II фазы, опубликованные в 2012 году [18, 19, 20]. В настоящее время идёт поиск маркеров, пригодных для идентификации дефицита гомологической рекомбинации у больных РЯ.

В последние годы всё больше внимания уделяется эпигенетическим нарушениям как одному из механизмов прогрессии опухоли и развития резистентности к ХТ. Ферменты ДНК-метилтрансферазы катализируют прикрепление метиловых групп к динуклеотидам «цитозин-гуанин», расположенным в большом количестве на уровне промоторов генов. В результате нарушения работы этих ферментов возникает гиперметилирование генов-супрессоров и гиперметилирование онкогенов. Другой механизм эпигенетической регуляции генов лежит в изменении конфигурации белков-гистонов. Потеря ацетилирования гистонов в результате ненормальной активности гистоновых деацетилаз делает хроматин более компактным и блокирует транскрипционную активность генов данного участка хромосомы. Считается, что процессы гиперметилирования и гипoaцетилирования преобладают в опухолевых клетках. Подобный фенотип ассоциирован с худшим прогнозом [2]. Эти данные указывают на возможную эффективность препаратов, блокирующих функцию метилтрансфераз и гистоновых деацетилаз. Исследования в этом направлении при РЯ продолжаются и считаются перспективными [21].

В настоящем обзоре мы не претендовали на полное отображение ситуации в доклинических и клинических исследованиях противоопухолевых препаратов при РЯ. Всех их объединяет наличие определённой молекулярной мишени в опухолевой клетке. Ни у кого не вызывает сомнения, что будущее клинической онкологии связано с персонализированным подходом и зависит от определения молекулярно-генетических характеристик опухоли. В лечении РЯ сделаны первые шаги в этом направлении. В настоящий момент в мировой литературе опубликовано несколько работ, основанных на большом числе наблюдений, в которых выделено 6 молекулярных подтипов заболевания. Прицельный анализ показал, что подтипы С3 и С6

обладают общим генетическим профилем, а именно обе группы характеризуются низкой активностью маркеров пролиферации (MK167, TOP2A, CCNB1, CDC2, KIF11), что находит отражение в низких значениях пролиферативного индекса. Поэтому эти подвиды отнесли к так называемым опухолям с низким пролиферативным потенциалом и, как следствие, с низкой степенью злокачественности. РЯ с высокой степенью злокачественности встречается в большинстве случаев (60-80%), в связи с чем учёные сконцентрировались на изучении оставшихся 4 низкодифференцированных подтипов (С1, С2, С4 и С5) [7]. В работах, опубликованных на основе баз данных TCGA, данных Австралии AOCs и данных клиники Mayo на большом числе наблюдений выделены 4 молекулярно-генетических подтипа, получивших названия: С1 – дифференцированный, С2 – иммуноподобный, С4 – мезенхимальный и С5 – пролиферативный [27]. Анализ экспрессии генов при этих видах РЯ показал, что разнообразные группы генов активируются при различных молекулярных подтипах, и это во многом определяет прогноз течения болезни. Накопленные данные позволяют выделить прогностические группы, что имеет большое значение для клиницистов. В частности, при любом гистотипе РЯ из перечисленных групп препаратов могут использоваться только ингибиторы ангиогенеза. Ингибиторы фолатных рецепторов неэффективны при муцинозном раке, а PARP-ингибиторы действуют только при серозных и эндометриоидных карциномах высокой степени злокачественности и, возможно, при светлоклеточном раке [12, 15].

Заключение

На этапе клинических исследований в настоящее время находится немало новых препаратов, наиболее изученным из которых является бевацизумаб. Новый подход к антиангиогенной терапии заключается в ингибировании не одного эндотелиального фактора (как в случае с ним), а двух и более сигнальных путей, задействованных в этом процессе.

Очевиден тот факт, что назначать таргетные препараты всем без исключения больным РЯ не рационально. Выходом из сложившейся ситуации, по мнению многих исследователей, является выделение групп больных по клиническим признакам для назначения таргетной терапии. Определение этой категории пациенток на сегодняшний день продолжает оставаться предметом дискуссий.

Понимание молекулярно-генетических механизмов и выявление мишеней для воздействия всё чаще необходимо в рутинной клинической практике для персонализированного подбора терапии и определения её эффективности, что в свою очередь сегодня становится основной тенденцией в совершенствовании лечения РЯ.

References

1. Aghajanian C, Finkler N, Rutherford T, Smith DA, Yi J, Parmar H, Nycum LR, Sovak MA. OCEANS: A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab (BEV) in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian (EOC), primary peritoneal (PPC) or fallopian tube cancer (FTC). *Clin Oncol*. 2012; 29: LBA5007. DOI: 10.1200/jco.2011.29.18_suppl.lba5007.
2. Asadollahi R, Hyde C, Zhong X. Epigenetics of ovarian cancer: from the lab to the clinic. *Gynecol Oncol*. 2010; 118 (1): 81-7. PMID: 20421130. DOI: 10.1016/j.ygyno.2010.03.015.
3. Burger R, Brady M, Bookman M, Walker JL, Homesley HD, Fowler J. Phase III trial of bevacizumab (bev) in the primary treatment of advanced epithelial ovarian cancer (EOC), primary peritoneal cancer (PPC) or fallopian tube cancer (FTC): A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2012; 28: LBA 1. DOI: 10.1200/jco.2010.28.18_suppl.lba1.
4. Bast R, Henessy B, Mills G. The biology of ovarian cancer: new opportunities for translation. *Nat Rev Cancer*. 2014; 9 (6): 415-28. PMID: 19461667. PMCID: PMC2814299. DOI: 10.1038/nrc2644.
5. Cho K. Ovarian cancer update: lessons from morphology, molecules and mice. *Arch Pathol Lab Med*. 2013; 133 (1): 1775-81. PMCID: PMC2774913.
6. Cancer genome atlas research network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature*. 2016; 474 (7252): 609-15. PMID: 21720365. PMCID: PMC3163504. DOI: 10.1038/nature10166.
7. Cannistra S. Cancer of ovarian. *N Engl J Med*. 2014; 351: 2519-29. <https://doi.org/10.1056/NEJMra041842>.
8. Del Camp J, Kurzeder C, Berton-Rigaud D, et al. Progression-free survival by GCIG criteria: analysis of the secondary endpoint of the AGO-OVAR16 trial. *Int J Gynecol Cancer*. 2013; 23: 126.
9. Du Bois A, Kristensen G, Ray-Coquard I, et al. AGO-OVAR 12: A randomized placebo-controlled GCIG/ENGOT-INTERGROUP phase III trial of standart frontline chemotherapy+/- nintedanib for advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2013; 23: 7.
10. Harrias M, Gore M. Chemotherapy for epithelial ovarian cancer – treatment at first diagnosis. *The Lancet Oncol*. 2002; 3 (9): 529-36. PMID: 12217790. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(02\)00846-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(02)00846-X).
11. Gelnon K, Hirte H, Robidoux A, et al. 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. *J Clin Oncol*. 2014; 28 (5): 3002.
12. Helland A, Anglesio M, George J, Cowin PA, Johnstone CN, House CM, Sheppard KE, Etemadmoghadam D, et al. Deregulation of MYCN, LIN28B and LET7 in a molecular subtype of aggressive high-grade serous ovarian cancers. *PLoS One*. 2011; 6: 18064. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0018064>.
13. Keith B, Simon M. *Tumor angiogenesis. The Molecular Basis of Cancer*. Ed. by J. Mendelsohn. 3rd ed. Elseiver, 2015. p. 241-51.
14. Banerjee S, Kaye B. New strategies in the treatment of ovarian cancer: current clinical perspective and future potential. *Clin Cancer Res*. 2013; 19: 961-8. PMID: 23307860. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2243.
15. Konecny G, Wang C, Winterhoff B, Winterhoff B, Dering J, Ginther C, Chen H-W. Prognostic relevance of gene signatures in high-grade serous ovarian carcinoma. *J Clin Oncol*. 2015; 31: 5510. DOI: 10.1200/jco.2013.31.15_suppl.5510.
16. Kaye B, Kaufman S, Lubinski J, et al. Phase II study of the oral PARP inhibitor olaparib (AZD2281) vs liposomal doxorubicin in ovarian cancer patients with BRCA1 and/or BRCA2 mutations. *Ann Oncol*. 2014; 21: 9710.
17. Kalli K, Oberg A, Keeney G, Christianson TJ, Low PS, Knutson KL, Hartmann LC. Folate receptor alpha as a tumor target in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2012; 108: 3: 619-26. PMID: 18222534. PMCID: PMC2707764. DOI: 10.1016/j.ygyno.2007.11.020.
18. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, Scott C, Meier W. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2012; 366 (15): 1382-92. PMID: 22452356. DOI: 10.1056/NEJMoa11105535.
19. Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer and a BRCA mutation. *J Clin Oncol*. 2013; 31: 5505.
20. Matulonis U, Berlin S, Ivy P, Tyburski K, Krasner C, Zarwan C, Berkenblit A, Campos S, et al. Cediranib an oral inhibitor of vascular endothelial growth factors receptor kinases is an active drug in recurrent epithelial ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer. *J Clin Oncol*. 2015; 27 (33): 5601-6. PMID: 19826113. PMCID: PMC2792954. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.2777.
21. Modesitt S, Sill M, Hoffman J, Bender DP; Gynecologic Oncology Group. A phase II study of vorinostat in the treatment of persistent or recurrent epithelial ovarian or primary peritoneal carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2014; 109 (2): 182-6. PMID: 18295319. DOI: 10.1016/j.ygyno.2008.01.009.
22. Manetta A, Blessing J, Look K. A phase II study of fazarabine in patients with advanced ovarian cancer. *Am J Clin Oncol*. 2015; 18 (2): 156-7. <https://doi.org/10.1097/00000421-199504000-00012>.
23. Naumann R, Coleman R, Burger R, et al. A randomized phase II trial comparing EC145 and pegylated liposomal doxorubicin (PLD) in combination versus PLD alone in subjects with platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2016; 29 (15): 5045.
24. Pinilla-Dominguez P, Richardson P, Robertsom J, Adam J. NICE guidance on bevacizumab in combination with paclitaxel and carboplatin for the first-line treatment of advanced ovarian cancer. *The Lancet Oncol*. 2013; 14: 689-90. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70247-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70247-X).
25. Press J, de Luca A, Boyd N, Young S, Troussard A, Ridge Y, Kaurah P, Kalloger SE, et al. Ovarian carcinoma with genetic and epigenetic BRCA1 loss have distinct molecular abnormalities. *BMC Cancer*. 2014; 8: 17. PMID: 18208621. PMCID: PMC2245962. DOI: 10.1186/1471-2407-8-17.
26. Perrent T, Swart A, Pfisterer J, et al. ICON7: A phase III randomized gynecologic cancer intergroup trial of concurrent bevacizumab by maintenance bevacizumab versus chemotherapy alone in women with newly diagnosed epithelial ovarian cancer (EOC), primary peritoneal (PPC) or fallopian tube cancer (FTC). *Ann Oncol*. 2013; 21: LBA4.

27. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, Reuss A, Poveda A, Kristensen G, et al. AURELIA: a randomized phase III trial evaluating bevacizumab plus chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2012; 30: LBA5002. https://doi.org/10.1200/jco.2012.30.18_suppl.lba5002.
28. Weil M, Chen A. PARP inhibitor treatment in ovarian breast cancer. *Curr Probl Cancer*. 2014; 35 (1): 7-50. PMID: 21300207. PMCID: PMC3063418. DOI: 10.1016/j.crrprobcancer.2010.12.002.

УДК 618.11-006.04-085.27

ТАРГЕТНІ ПРЕПАРАТИ В ТЕРАПІЇ РАКУ ЯЄЧНИКІВ

Неффа М. Ю.

Резюме. У статті розглянуті на прикладах отриманих результатів проведених світових клінічних досліджень сучасний стан і перспективи застосування різних груп таргетних препаратів (інгібіторів ангиогенезу, фолатних рецепторів, PARP, PI3K/Akt- сигнального шляху) в аспекті гістологічної та молекулярно-біологічної класифікації раку яєчників. Показано, що при будь-якому гістологічному типі раку яєчників можуть бути використані інгібітори ангиогенезу, найбільш вивченим з яких є бевацізумаб. При цьому призначення його усім без виключення пацієнткам є недоцільним. Індивідуалізація лікувальних підходів і пошук критеріїв призначення різних груп таргетних препаратів хворим на злоякісні пухлини яєчників потребує і в подальшому вивчення і дослідження.

Ключові слова: рак яєчників, клінічні дослідження, таргетна терапія, бевацізумаб.

UDC 618.11-006.04-085.27

Target Preparations in Ovarian Cancer Therapy

Neffa M. Yu.

Abstract. World science does not stop attempts to improve the effectiveness of malignant ovary neoplasms treatment, taking into account the fact that this pathology mortality rate takes the steady first place in cancer gynecology. The search for screening and early diagnosis algorithms, as well as the surgical improvement in this type of tumor treatment continues. Thanks to molecular biology innovations, there are significant advances in understanding the etiology and pathogenesis of the disease. In this regard, the main interest of researchers is in studying and developing new drugs that can not only improve the effectiveness of treatment, but also do not reduce the life quality of this category of patients. It should be noted that the life quality indicator in modern oncology is in line with the survival rate and is one of the main criteria for assessing the treatment effectiveness.

Over the past half century, there have occurred a number of revolutionary changes in drug therapy of one of the most insidious malignant neoplasms in the female genecology. The main cornerstones in the progression of ovarian cancer chemotherapy are related to the introduction of platinum series drugs to the routine practice, and then taxol. Today, there is an active search for targets for applying new generation drugs, the so-called target drugs, which damage tumor structures directly.

The article summarizes the latest world experience of using various types of targeted drugs in ovarian cancer treatment. The author suggests a detailed analysis of several major recent world-wide randomized clinical studies of using various groups targeting agents in the combined and integrated treating common forms of ovarian cancer.

The article clearly outlines the advantages and disadvantages of using each studied drugs on the examples of the results obtained during clinical application. A comparative analysis of their application is presented in monorail, as well as in combinations with well-known and widely used drugs for ovarian cancer chemotherapy. The author notes that the most effective and of the studied targeted drugs is bevacizumab. The article also points out that it has been successfully used for several years in ovarian cancer treatment.

The present review does not pretend to fully reflect the situation in preclinical and clinical trials of antitumor drugs for ovarian cancer. All the drugs are united by the presence of a specific molecular target in the tumor cell. No one doubts that the future of clinical oncology is associated with a personalized approach and depends on the definition of molecular genetic characteristics of the tumor. The first steps in this direction are taken in ovarian cancer treatment. At present, several works based on a large number of observations have been published in the world. They identify 6 molecular subtypes of ovarian cancer.

All of the above mentioned suggests that understanding of molecular genetics mechanisms and the identification of targets are increasingly necessary in routine clinical practice for the personalized selection of therapy and the determination of its effectiveness, which, in turn, becomes the main trend in ovarian cancer treatment improving.

Keywords: ovarian cancer, clinical studies, target therapy, bevacizumab.

Стаття надійшла 25.12.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування