

Поддерживающая терапия при раке яичников

И.А.Покатаев✉, С.А.Тюляндин

ФГБУ Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина Минздрава России. 115478, Россия, Москва, Каширское ш., д. 23

Хирургический этап является основным в лечении пациенток, страдающих раком яичников. При этом успехи терапии данной патологии в последние годы связаны прежде всего с более эффективным лекарственным лечением. Новые лекарственные препараты и режимы химиотерапии существенно изменили принципы лекарственного лечения этого заболевания, позволив внедрить поддерживающий этап терапии, который еще 5 лет назад считался нецелесообразным ввиду ограниченной эффективности и высокой токсичности.

Ключевые слова: рак яичников, поддерживающая терапия при первичном раке яичников, поддерживающая терапия при рецидивах рака яичников, мутация *BRCA*, *BRCA*-ассоциированный рак яичников, олапариб.

✉Pokia@mail.ru

Для цитирования: Покатаев И.А., Тюляндин С.А. Поддерживающая терапия при раке яичников. Современная Онкология. 2016; 18 (2): 81–87.

Supportive therapy for ovarian cancer

I.A.Pokataev✉, S.A.Tyulyandin

N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. 115478, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 23

Surgery is the main treatment for patients suffering from ovarian cancer. But, the therapy successes of this pathology have been primarily associated with the effective drug treatment in recent years. New drugs and chemotherapy regimens have significantly changed the principles of medicinal treatment of the disease and helped to add supportive part of therapy. Supportive therapy was considered inappropriate due to limited efficacy and high toxicity 5 years ago.

Key words: ovarian cancer, supportive therapy for primary ovarian cancer, supportive therapy for recurrent ovarian cancer, *BRCA* mutation, *BRCA*-associated ovarian cancer, olaparib.

✉Pokia@mail.ru

For citation: Pokataev I.A., Tyulyandin S.A. Перевод названия. Journal of Modern Oncology. 2016; 18 (2): 81–87.

Рациональность поддерживающей терапии при раке яичников

С 1980-х годов производные платины – цисплатин и карбоплатин – являются наиболее эффективными препаратами для лечения рака яичников (РЯ) и входят в стандарт адъювантной и 1-й линии химиотерапии этого заболевания [1]. Однако, несмотря на высокую изначальную чувствительность РЯ к химиотерапии, у подавляющего большинства пациенток с распространенными стадиями развиваются рецидивы заболевания, имеющие приобретенную резистентность к химиотерапии и, в частности, к производным платины. Принципы терапии рецидивов РЯ основаны в первую очередь на вероятности сохранения чувствительности опухолевых клеток к производным платины [1]. Опубликованные в конце 1980-х – начале 1990-х годов исследования продемонстрировали прямую корреляцию между длительностью бесплатинового интервала (интервала времени от последнего введения препарата платины в составе платиносодержащей химиотерапии до прогрессирования заболевания) и эффективностью последующего применения производных платины [2–4]. С тех пор именно на длительности бесплатинового интервала основана клиническая классификация рецидивов РЯ [5], предусматривающая деление рецидивов на платиночувствительные (длительность бесплатинового интервала более 6 мес) и платинорезистентные (длительность бесплатинового интервала менее 6 мес).

Крайне высокая вероятность развития рецидива при распространенных стадиях РЯ, а также зависимость прогноза от длительности бесплатинового интервала поставили задачу увеличения эффективности химиотерапии. Добавление третьего препарата к комбинации карбоплатина и паклитаксела не улучшило отдаленные результаты лечения, но оказалось существенно более токсичным [6]. Замена паклитаксела на другой цитостатик также не про-

демонстрировала преимуществ [7]. Предпринимались попытки искусственного продления бесплатинового интервала за счет назначения не содержащей платиновое производное химиотерапии при развитии рецидива и таким образом откладывания начала платиносодержащей химиотерапии. Однако последние опубликованные данные свидетельствуют о неэффективности монотерапии неплатиновыми препаратами у пациенток с платиночувствительными рецидивами [8].

Другой попыткой улучшить результаты лечения явилось внедрение поддерживающей терапии после окончания 6 циклов индукционной химиотерапии. Задача поддерживающей терапии заключается в сохранении того эффекта, который был достигнут применением индукционной терапии. С другой стороны, значительная длительность поддерживающей терапии требует от нее минимальной токсичности и сохранения удовлетворительно го качества жизни.

История поддерживающей терапии при РЯ

Динамику развития поддерживающей терапии при РЯ можно охарактеризовать как движение по спирали. Один из первых эффективных при данной патологии лекарственных препаратов, мелфалан, в рутинной клинической практике применялся в течение 18–24 мес в случае достижения удовлетворительного симптоматического эффекта (уменьшения асцита, улучшения самочувствия и др.) [9, 10]. Однако более поздние исследования продемонстрировали, что вдобавок к краткосрочным проявлениям токсичности в виде тошноты и угнетения функции костного мозга пролонгированный курс лечения мелфаланом, а также другими алкилирующими препаратами существенно повышает риск развития острых лейкозов [11, 12]. В итоге до 10% пациенток с длительной безрецидивной

Таблица 1. Результаты исследования ICON7 по оценке эффективности поддерживающей терапии бевацизумабом при первичном РЯ

Оцениваемые параметры	Контрольная группа	Группа с бевацизумабом	p
Вся популяция (n=1528)			
Медиана ВБП, мес	17,5	19,9	0,25
Медиана продолжительности жизни, мес	56,8	58	0,85
Группа высокого риска (n=502)			
Медиана ВБП, мес	10,5	16,0	0,001
Медиана продолжительности жизни, мес	30,2	39,7	0,03

выживаемостью погибали не в результате прогрессирования РЯ, а в результате вторичных злокачественных заболеваний. Этот факт подействовал отрезвляюще и заставил по-другому взглянуть на перспективы поддерживающей терапии при РЯ.

Когда в клиническую практику были внедрены сначала цисплатин, а затем карбоплатин, традиционная длительность химиотерапии составляла 5–6 циклов. Предпринятые попытки увеличения длительности химиотерапии до 9–12 циклов оказались безуспешными [13–15]. При этом токсичность лечения усиливалась значительно. Поэтому на сегодняшний день нет оснований превышать стандартную длительность химиотерапии производными платины, составляющую 6 циклов.

Большие надежды возлагались на паклитаксел как на перспективный цитотоксический препарат для поддерживающей терапии. Во-первых, это один из самых эффективных при РЯ препаратов. Во-вторых, в отличие от алкилирующих препаратов и производных платины паклитаксел не обладал выраженным эметогенным эффектом и не увеличивал риск вторичных гемобластозов. В-третьих, паклитаксел является циклозависимым препаратом, поэтому более длительное его применение теоретически позволяет воздействовать на медленно делящиеся клоны клеток [16]. В исследовании SWOG9701/GOG178 оценена эффективность применения 12 циклов поддерживающей терапии паклитакселем по сравнению с 3 циклами [17]. В исследование включались пациентки, страдающие РЯ III–IV стадии, которые ранее получили не менее 5 циклов индукционной химиотерапии производным платины и паклитакселем. В рамках исследования пациентки экспериментальной группы получили 12 циклов поддерживающей химиотерапии паклитакселем в дозе 175 мг/м² с межцикловым интервалом 28 дней, а больные контрольной группы – 3 цикла поддерживающей терапии паклитакселем в таком же режиме. Оказалось, что 12 циклов поддерживающей терапии паклитакселем приводят к увеличению времени без прогрессирования – ВБП (медиана увеличивалась с 21 до 28 мес), однако не ведут к увеличению продолжительности жизни пациенток. Статистически значимое увеличение частоты и выраженности нейротоксичности и отсутствие выигрыша в продолжительности жизни не позволили данному поддерживающему режиму закрепиться в клинической практике.

Разочарование принесли и результаты исследования GOG-175, где пациентки с ранним РЯ получали после 3 циклов адъювантной химиотерапии поддерживающую терапию паклитакселем в дозе 40 мг/м² в неделю в течение 24 нед. Пациентки контрольной группы после 3 циклов адъювантной химиотерапии дополнительного лечения не получали [18]. Замысел авторов состоял в антиангиогенном эффекте еженедельного режима введения паклитаксела, который доказан в экспериментах [19]. Антиангиогенная активность достигается даже при низкой концентрации паклитаксела. Это позволило снизить дозу паклитаксела и рассчитывать на удовлетворительную переносимость поддерживающей терапии. Однако при включении в исследование 542 пациенток каких-либо различий в отношении ВБП и продолжительности жизни не получено.

Несмотря на эти неудачи, врачи-исследователи видят перспективы применения паклитаксела и новых экспериментальных тактанов в качестве поддерживающей терапии РЯ. Результаты нового исследования, посвященного этому вопросу, будут опубликованы в ближайшие годы.

Поддерживающая терапия при первичном РЯ

Первые реальные успехи поддерживающей терапии связаны с внедрением в клиническую практику препаратов таргетного действия. Неоспоримым преимуществом таргетных препаратов в сравнении с цитотоксическими является более выгодный профиль токсичности, что очень важно для поддерживающей терапии.

Поддерживающая терапия бевацизумабом

Антиангиогенный препарат бевацизумаб, действие которого реализуется за счет связывания с эндотелиальным фактором роста сосудов (VEGF), по данным крупного исследования ICON7, улучшил отдаленные результаты лечения распространенного РЯ по сравнению с терапией карбоплатином и паклитакселем без бевацизумаба. Данное исследование предусматривало включение пациенток как с распространенным процессом (III–IV стадия), так и с ранними стадиями (Ic–II стадия). В экспериментальной группе бевацизумаб добавлялся к стандартной химиотерапии карбоплатином и паклитакселем в количестве 6 циклов с последующей поддерживающей терапией бевацизумабом в течение одного года [20]. Анализ всех включенных пациенток не продемонстрировал пользы от добавления бевацизумаба в отношении как ВБП, так и продолжительности жизни (табл. 1).

Однако авторы исследования заранее предусмотрели подгрупповой анализ, обозначив на этапе рандомизации несколько страт по распространенности опухолевого процесса. На основании этих страт собрана так называемая группа высокого риска, которая включала в себя пациенток с III стадией при наличии остаточной опухоли после циторедуктивной операции более 1 см в диаметре, всех пациенток с IV стадией, а также пациенток, которым не выполнена циторедуктивная операция. В данной группе отмечен существенный выигрыш от назначения бевацизумаба как в отношении ВБП, так и в отношении продолжительности жизни.

Критики этого исследования указывают на ретроспективный характер данного подгруппового анализа, что делает его выводы неприемлемыми для практических рекомендаций. Формально данный поданализ действительно следует считать ретроспективным, поскольку термин «группа высокого риска» не был обозначен на этапе планирования исследования и не выполнена соответствующая стратификация. В действительности стратификация по распространенности опухоли на момент начала химиотерапии разделяла всех пациенток на три категории: i) стадия I–III с остаточными узлами 1 см и менее; ii) стадия I–III с остаточными узлами более 1 см; iii) стадия IV и стадия III без циторедукции.

Таким образом, выделение группы высокого риска фактически явилось результатом объединения страт ii и iii. Это привело к увеличению числа пациенток в анализируемых подгруппах, уменьшению 95% доверительного интервала для отношения рисков смерти в группе высокого риска и как следствие – статистически значимым различиям в продолжительности жизни в пользу терапии с бевацизумабом.

Не следует забывать неоспоримую пользу поданализов, которые суживают показания для применения исследуемой терапии для достижения максимальной пользы от ее применения. Однако расчет мощности исследования никогда не учитывает проведение запланирован-

ных поданализов. Недостаточное число случаев при выполнении подгрупповых анализов повышает ошибку β , т.е. вероятность ложноотрицательного результата, а именно вероятность не получить различия там, где они на самом деле есть. Объединив две страты по распространенности опухолевого процесса в одну подгруппу, авторы исследования уменьшили вероятность этой ошибки и сумели выявить когорту пациенток, способных получить реальную пользу от применения бевацизумаба.

Эффективность бевацизумаба при РЯ связана преимущественно с его применением в рамках поддерживающего лечения. Этот вывод следует из результатов исследования GOG-0218. В рамках данного анализа пациентки с III–IV стадией РЯ были рандомизированы в одну из 3 групп: в 1-й – получали 6 циклов химиотерапии в сочетании с плацебо, во 2-й – 6 циклов химиотерапии в сочетании с бевацизумабом во время химиотерапии с последующим переходом на поддерживающее лечение плацебо, а в 3-й – 6 циклов химиотерапии в сочетании с бевацизумабом, который применялся как во время химиотерапии, так и в режиме поддерживающей терапии в течение суммарно 15 мес. Оказалось, что добавление бевацизумаба только во время химиотерапии не привело к улучшению результатов лечения по сравнению с контрольной группой. При этом применение бевацизумаба во время химиотерапии с последующим поддерживающим лечением данным препаратом в течение 15 мес статистически значимо увеличило ВВП по сравнению с контрольной группой [21].

Поддерживающая терапия другими антиангиогенными препаратами

Другие антиангиогенные препараты, пазопаниб и нинтеданиб, имеющие отличный от бевацизумаба механизм антиангиогенной активности, продемонстрировали невысокую эффективность в рамках поддерживающей терапии после 1-й линии химиотерапии РЯ, увеличивая ВВП, но не продолжительность жизни [22, 23]. Эффективность других ангиогенных препаратов (например, ингибитора ангиопоэтинов требанита) в качестве поддерживающей терапии первичного РЯ в настоящее время изучается.

Поддерживающая эндокринная терапия

Эффективность терапии тамоксифеном или ингибиторами ароматазы при РЯ считается недоказанной. Несмотря на то что клетки РЯ часто экспрессируют рецепторы эстрогенов и прогестерона, корреляции между экспрессией этих рецепторов и эффективностью эндокринной терапии не выявлено [24]. С другой стороны, на конгрессе ASCO в 2016 г. представлены данные ретроспективного исследования, которое указывает на возможную эффективность поддерживающей эндокринной терапии [25]. Этот анализ включил 204 пациентки со II–IV стадиями серозных карцином яичников низкой степени злокачественности, которые получали лечение с 1981 по 2013 г. После окончания платиносодержащей химиотерапии 1-й линии 134 пациентки оставались под наблюдением, а 70 получали поддерживающую терапию тамоксифеном или ингибиторами ароматазы. Ретроспективный характер исследования привел к некоторым диспропорциям в отношении прогностических факторов: в группе поддерживающей терапии было статистически значимо больше больных с наличием остаточной опухоли после окончания химиотерапии, а также больше женщин с инвазивными рецидивами пограничных опухолей, тогда как в группе наблюдения было больше случаев первичной серозной карциномы низкой степени злокачественности. Применение эндокринной терапии существенно увеличило ВВП: медиана увеличивалась с 27,3 до 64,9 мес ($p < 0,001$). Статистически значимых различий в продолжительности жизни не выявлено: медианы составили 98,8 и 115,7 мес для группы эндокринной терапии и группы плацебо соответственно ($p = 0,36$).

При отдельном анализе когорты пациенток без признаков заболевания на момент окончания химиотерапии ($n = 148$) преимущество поддерживающей эндокринной терапии в отношении ВВП было еще более впечатляющим: 81 и 29,9 мес для групп поддерживающей терапии и наблюдения соответственно ($p < 0,001$). Медиана продолжительности жизни в когорте без проявлений заболевания увеличилась за счет поддерживающей эндокринной терапии со 106,8 до 191,3 мес ($p = 0,04$).

Ретроспективное исследование всегда содержит высокий риск ошибки, поэтому его результаты следует рассматривать с позиции гипотезы, которая должна быть подтверждена или опровергнута в двойном слепом рандомизированном исследовании. Например, авторы не привели данные об экспрессии рецепторов половых гормонов в опухолях. Если предположить, что эндокринная терапия назначалась пациенткам с высокой экспрессией этих рецепторов, а больные без экспрессии этих рецепторов в опухоли попали в контрольную группу, то разница в результатах анализа может быть вызвана более благоприятным естественным течением карцином яичников с экспрессией рецепторов половых гормонов по сравнению с неэкспрессирующими эти рецепторы карциномами [26]. К сожалению, выполнение проспективного рандомизированного исследования представляется крайне сложной задачей с учетом редкости данного гистологического типа в структуре эпителиальных опухолей яичников. Поэтому решение о применении эндокринной поддерживающей терапии при серозном РЯ низкой степени злокачественности следует принимать после обсуждения с пациенткой, которая должна быть осведомлена не только о потенциальной пользе, но и о рисках такого лечения, включая высокий риск переломов костей на фоне остеопороза.

Поддерживающая терапия другими препаратами

Проводились попытки системного и внутривенного введения интерферона в качестве поддерживающей терапии при РЯ. Рандомизированные исследования III фазы продемонстрировали отсутствие выигрыша от применения данного препарата [29, 30]. Неудачей закончились и рандомизированные исследования, посвященные изучению вакцин после окончания химиотерапии 1-й линии [29, 30].

Ингибитор тирозинкиназного домена рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) эрлотиниб также исследовался в рамках поддерживающей терапии после окончания химиотерапии при РЯ. В рандомизированном исследовании III фазы каких-либо данных, поддерживающих применение этого препарата, не получено. Если судить по профилю молекулярных нарушений, нет никаких теоретических оснований для применения препаратов этой группы при РЯ. Из 835 участниц исследования только в 3 случаях выявлены мутации EGFR в опухоли. Мутации EGFR, данные иммуногистохимии и FISH-реакций в отношении экспрессии EGFR не коррелировали с эффективностью эрлотиниба при РЯ [31].

Перспективы использования PARP-ингибиторов в поддерживающей терапии РЯ

Совершенно иначе расцениваются перспективы при данной патологии другой группы препаратов – PARP-ингибиторов. Известно, что 10–17% карцином яичников носит наследственный характер, обусловленный герминальной мутацией генов *BRCA1* или *BRCA2* [32]. 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 частности, от эксцизионной репарации 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 к апоптозу из-за невозможности репарации всех возникших повреждений ДНК. Этот процесс был назван синтетической летальностью. На этом основано действие ингибиторов фермента PARP [33].

Таблица 2. Результаты исследований OCEANS и AURELIA по оценке эффективности поддерживающей терапии бевацизумабом при рецидивирующем РЯ

Оцениваемые параметры	Контрольная группа	Группа с бевацизумабом	p
OCEANS (n=484)			
Медиана ВБП, мес	8,4	12,4	<0,0001
Медиана продолжительности жизни, мес	32,9	33,6	0,65
AURELIA (n=361)			
Медиана ВБП, мес	3,4	6,7	<0,001
Медиана продолжительности жизни, мес	13,3	16,6	0,17

Наибольшая частота герминальных и соматических мутаций *BRCA* выявлена при серозном РЯ высокой степени злокачественности (5–32%). Однако мутации *BRCA* замечены и при других гистологических типах РЯ, исключая муцинозный [34].

Таким образом, рациональность изучения PARP-ингибиторов при РЯ обусловлена, с одной стороны, известным биомаркером-предиктором, а именно мутационным статусом генов *BRCA1* или *BRCA2*, а с другой – относительно высокой частотой мутаций этих генов при серозном РЯ высокой степени злокачественности. В настоящее время закончен набор пациенток в исследование SOLO-1, целью которого является доказательство преимущества ингибитора PARP олапариба, назначенного в рамках поддерживающей терапии первичного *BRCA*-ассоциированного серозного РЯ высокой степени злокачественности. Результаты этого исследования ожидаются в 2018 г.

Поддерживающая терапия при рецидивах РЯ

Поддерживающая терапия бевацизумабом

Эффективность применения бевацизумаба в качестве индукционной и поддерживающей терапии при платиночувствительных и платинорезистентных рецидивах продемонстрирована в исследованиях OCEANS и AURELIA соответственно (табл. 2). Условием применения этого препарата при рецидивах является отсутствие его использования ранее по поводу данного заболевания. В исследовании OCEANS бевацизумаб применялся в сочетании с химиотерапией карбоплатином и гемцитабином у пациенток с платиночувствительными рецидивами РЯ [35]. После 6 циклов химиотерапии женщины получали поддерживающее лечение бевацизумабом до прогрессирования. Пациентки контрольной группы получали 6 циклов химиотерапии в сочетании с плацебо во время химиотерапии и далее до прогрессирования. Продemonстрировано статистически значимое увеличение ВБП, но не продолжительности жизни. Возможно, отсутствие выигрыша в продолжительности жизни связано с эффектом перекреста, поскольку 43,9% пациенток контрольной группы в последующем получали бевацизумаб после окончания лечения в рамках данного исследования. Тем не менее факт отсутствия преимущества в отношении продолжительности жизни существенно ограничивает применение бевацизумаба по данному показанию.

В исследовании AURELIA продемонстрирована эффективность бевацизумаба при платинорезистентных рецидивах РЯ в сочетании с химиотерапией [36]. Пациентки получали химиотерапию в сочетании с бевацизумабом (экспериментальная группа) или только химиотерапию (контрольная группа). Лечение проводилось до прогрессирования опухолевого процесса с последующим переходом на монотерапию бевацизумабом для контрольной группы. Отмечено статистически значимое увеличение времени ВБП за счет добавления бевацизумаба к химиотерапии. Анализ продолжительности жизни показал отсутствие статистически значимых различий между двумя группами, что, по-видимому, связано с эффектом перекреста, который был заложен в дизайн исследования.

Поддерживающая терапия другими антиангиогенными препаратами

Седираниб – это пероральный препарат, являющийся ингибитором всех трех известных рецепторов VEGF. По данным рандомизированного исследования III фазы ICON6, добавление этого препарата к химиотерапии с последующей поддерживающей терапией в течение 18 мес приводит к статистически значимому увеличению ВБП у пациенток с платиночувствительными рецидивами РЯ. Промежуточный анализ продолжительности жизни продемонстрировал статистически незначимое преимущество комбинации с седиранибом [37], однако для окончательного суждения о влиянии этого препарата на продолжительность жизни необходим анализ более зрелых данных.

В рандомизированном исследовании III фазы TRINOVA-1 оценивалась эффективность терапии ингибитором ангиопоэтинов трекранибом при рецидивах РЯ с длительностью бесплатинового интервала менее 12 мес. Пациентки получали еженедельные инфузии паклитаксела либо с трекранибом, либо с плацебо. Промежуточные результаты свидетельствуют о статистически значимых различиях в пользу комбинации с трекранибом в отношении ВБП [38]. Данные по продолжительности жизни пока не готовы для анализа.

Поддерживающая терапия PARP-ингибиторами

Несмотря на большой спектр таргетных препаратов и значительное число клинических исследований, проведенных при первичном и рецидивирующем РЯ, до недавнего времени единственным одобренным для применения таргетным препаратом был бевацизумаб. С внедрения этого препарата начались первые успехи поддерживающей терапии РЯ. Существенным недостатком бевацизумаба является отсутствие валидированного биомаркера-предиктора, несмотря на хорошо изученный механизм действия. На этом фоне еще более значительными являются те успехи поддерживающей терапии РЯ, которые были достигнуты с внедрением в клиническую практику PARP-ингибиторов.

В 2014 г. европейский регуляторный орган (EMA) зарегистрировал олапариб для поддерживающей терапии платиночувствительных рецидивов *BRCA*-ассоциированного РЯ. Показание к назначению данного препарата звучит следующим образом: «Поддерживающая терапия при платиночувствительном рецидиве высокозлокачественного серозного РЯ при условии наличия герминальной или соматической мутации генов *BRCA1* или *BRCA2* и объективного эффекта на фоне последней платиносодержащей химиотерапии» [39].

Одобрение олапариба EMA основано на результатах рандомизированного исследования II фазы (исследование-19) [40]. В данном исследовании принимали участие пациентки с платиночувствительными рецидивами высокозлокачественного серозного РЯ, которые имели объективный эффект после повторной платиносодержащей химиотерапии. В рамках исследования больные рандомизировались в одну из двух групп: группу поддерживающей терапии олапарибом в дозе 400 мг 2 раза в сутки внутрь или в группу плацебо в соотношении 1:1. Суммарно в исследование включено 265 пациенток. Исследование продемонстрировало преимущество группы олапариба в отношении ВБП и продолжительности жизни (табл. 3) [40, 41].

Таблица 3. Результаты подгруппового анализа исследования-19 по оценке эффективности поддерживающей терапии олапарибом при рецидивирующем РЯ [40–42]

Когорта пациенток	Оцениваемые параметры*	Медианы, мес		Отношение рисков (95% доверительный интервал)	p
		олапариб	плацебо		
Вся популяция (n=265)	ВБП	8,4	4,8	0,35 (0,25–0,49)	<0,0001
	Продолжительность жизни	29,8	27,8	0,73 (0,55–0,96)	0,02483
Дикий тип <i>BRCA</i> (n=118)	ВБП	7,4	5,5	0,54 (0,34–0,85)	0,0075
	Продолжительность жизни	24,5	26,6	0,83 (0,55–1,24)	0,37
Мутация <i>BRCA</i> (n=118)	ВБП	11,2	4,3	0,18 (0,10–0,31)	<0,0001
	Продолжительность жизни	34,9	30,2	0,62 (0,41–0,94)	0,02480
Мутация <i>BRCA</i> с исключением перекреста (n=97)	ВБП	12,4	4,4	0,14 (0,09–0,23)	<0,0001
	Продолжительность жизни	34,9	26,6	0,52 (0,28–0,97)	0,039

*ВБП и продолжительность жизни оценивались после начала приема олапариба/плацебо в поддерживающем режиме без включения периода проведения химиотерапии.

Проведенный подгрупповой анализ в зависимости от статуса генов *BRCA1* и *BRCA2* позволил уточнить показания для применения олапариба. Статус *BRCA* (герминальная мутация и/или мутация в опухоли) был известен для 254 (96%) из 265 пациенток, принимавших участие в исследовании. Сравнительный анализ продемонстрировал, что в подгруппе с мутациями *BRCA* выигрыш от назначения олапариба является максимальным: медиана ВБП увеличивалась с 4,3 мес в группе плацебо до 11,2 мес в группе олапариба ($p < 0,0001$). Медиана продолжительности жизни незначительно увеличивалась с 30,2 до 34,9 мес ($p = 0,02$), однако различия между двумя группами оказались меньше ожидаемых.

Возможной причиной такого незначительного увеличения продолжительности жизни на фоне терапии олапарибом при огромном выигрыше в ВБП является применение PARP-ингибиторов в группе плацебо после окончания лечения в рамках исследования. Проведенный ретроспективный поданализ исключил пациенток, которые получали лечение в тех центрах, где в последующем также проводилось изучение PARP-ингибиторов. Другими словами, авторы поданализа исключили когорту женщин, которые имели возможность после окончания лечения в рамках данного исследования получать PARP-ингибитор. В полученной когорте выигрыш в продолжительности жизни от назначения олапариба оказался существенно больше, чем во всей подгруппе с мутациями *BRCA*: отношение рисков смерти уменьшилось с 0,62 до 0,52, разница в медианах продолжительности жизни увеличилась с 4,7 до 8,3 мес (см. табл. 3) [42].

В подгруппе пациенток с диким типом *BRCA* ВБП также увеличивалось за счет применения олапариба, но менее значительно, что не привело к статистически значимым различиям в продолжительности жизни (см. табл. 3).

Примечательным оказался факт, что после 6 лет наблюдения 15 (11%) пациенток до сих пор принимают олапариб (8 – с мутацией *BRCA* и 7 – с диким типом *BRCA*). Отсутствие рецидива более 5 лет, конечно, не означает, что эти пациентки излечились от РЯ. Но более длительное наблюдение ответит на вопрос, можно ли излечить хотя бы небольшую группу пациенток с рецидивом РЯ путем применения химиотерапии препаратами платины с последующей поддерживающей монотерапией олапарибом.

При длительном приеме препарата в поддерживающей терапии большое значение помимо эффективности имеет качество жизни. В исследовании-19 было показано, что применение олапариба не ведет к ухудшению качества жизни в сравнении с плацебо. Кроме того, олапариб – это пероральный препарат, что также облегчает проведение длительного поддерживающего лечения и снимает необходимость частых визитов в клинику.

В настоящее время закончен набор в крупное рандомизированное исследование III фазы SOLO-2, целью которого является подтверждение эффективности олапариба в качестве поддерживающей терапии платиночувствительных рецидивов РЯ при наличии мутации *BRCA*. Результаты исследования ожидаются в 2017 г.

С другой стороны, определенная эффективность олапариба при отсутствии герминальной и соматической мутации *BRCA* означает, что популяция пациенток, способных получить пользу от использования PARP-ингибитора, может быть расширена за счет внедрения других биомаркеров, указывающих на дефект системы гомологичной рекомбинации ДНК, не связанный с мутацией *BRCA*. Действительно, результаты крупного исследования, посвященного анализу генома серозного РЯ высокой степени злокачественности, показали, что герминальные и соматические мутации *BRCA* ответственны лишь за 2/3 случаев нарушения гомологичной рекомбинации ДНК [43]. Остальные случаи связаны с мутацией, гиперметилованием, делецией или амплификацией генов других белков этой системы: EMSY, комплекса анемии Фанкони, ATM, ATR, RAD51, PTEN и др. В настоящее время проводятся исследования, направленные на поиск более эффективного биомаркера, указывающего на статус системы гомологичной рекомбинации ДНК.

Заключение

Несмотря на то что большинство клинических исследований по изучению инновационных препаратов для поддерживающей терапии первичного и рецидивирующего РЯ оказались негативными, все же данное направление следует считать перспективным. Два препарата – бевацизумаб и олапариб – продемонстрировали эффективность и уже зарегистрированы в Западной Европе для применения в качестве поддерживающей терапии при РЯ. Бевацизумаб зарегистрирован в нашей стране по тем же показаниям. Олапариб зарегистрирован в России для лечения *BRCA*-ассоциированного рака яичников 11 июля 2016 г. Внедрение этих препаратов в клиническую практику означает, что в распоряжении онкологов окажутся два варианта поддерживающей терапии – бевацизумаб при первичном и рецидивирующем РЯ и олапариб при платиночувствительных рецидивах *BRCA*-ассоциированного РЯ.

В отличие от бевацизумаба олапариб имеет хороший предиктор эффекта – наличие герминальной или соматической мутации *BRCA*. Однако разработка пригодного для клинической практики теста на функционирование системы гомологичной рекомбинации ДНК позволит в перспективе расширить показания для применения PARP-ингибиторов при РЯ.

Литература/References

1. Тюляндин С.А., Деньгина Н.В., Коломиец Л.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака яичников. Злокачественные опухоли. 2015; 4 (Спецвыпуск): 116–26. / Tiulandin S.A., Den'gina N.V., Kolomiets L.A. i dr. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniu raka yaichnikov. Zlokachestvennye opukhli. 2015; 4 (Spetsvyypusk): 116–26. [in Russian]

1. Tiulandin S.A., Den'gina N.V., Kolomiets L.A. i dr. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniu raka yaichnikov. Zlokachestvennye opukhli. 2015; 4 (Spetsvyypusk): 116–26. [in Russian]

2. Markman M, Rothman R, Hakes T et al. Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. *J Clin Oncol* 1991; 9 (3): 389–93.
3. Blackledge G, Lawton F, Redman C, Kelly K. Response of patients in phase II studies of chemotherapy in ovarian cancer: implications for patient treatment and the design of phase II trials. *Br J Cancer* 1989; 59 (4): 650–3.
4. Gore ME, Fryatt I, Wiltshaw E, Dawson T. Treatment of relapsed carcinoma of the ovary with cisplatin or carboplatin following initial treatment with these compounds. *Gynecol Oncol* 1990; 36 (2): 207–11.
5. Тюляндина А.С. Лекарственное лечение рака яичников. Практич. онкология. 2014; 15 (4): 168–75. / Tiuliandina A.S. Lekarstvennoe lechenie raka iaichnikov. *Praktich. onkologiya*. 2014; 15 (4): 168–75. [in Russian]
6. Bookman MA, Brady MF, McGuire et al. Evaluation of new platinum-based treatment regimens in advanced-stage ovarian cancer: A phase III trial of the Gynecologic Cancer InterGroup. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1419–25.
7. Pignata S, Scambia G, Ferrandina G et al. Carboplatin Plus Paclitaxel Versus Carboplatin Plus Pegylated Liposomal Doxorubicin As First-Line Treatment for Patients With Ovarian Cancer: The MITO-2 Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1–11.
8. Pignata S, Scambia G, Raspagliesi F et al. The MITO8 phase III international multicenter randomized study testing the effect on survival of prolonging platinum-free interval (PFI) in patients with ovarian cancer (OC) recurring between 6 and 12 months after previous platinum-based chemotherapy: A collaboration of MITO, MANGO, AGO, BGOG, ENGOT, and GCIIG. *Clin Oncol* 2016; 34 (Suppl; abstr. 5505).
9. Katz ME, Schwartz PE, Kappr DS et al. Epithelial carcinoma of the ovary: current strategies. *Ann Int Med* 1981; 95: 98–111.
10. Young PC, Chabner BA, Hubbard SP et al. Advanced ovarian adenocarcinoma: a prospective clinical trial of melfalan (LPAM) versus combination chemotherapy. *New Engl J Med* 1978; 299: 1261–6.
11. Greene MH, Boice JD Jr., Greer BE et al. Acute nonlymphocytic leukemia after therapy with alkylating agents for ovarian cancer: a study of five randomized trials. *New Engl J Med* 1982; 307: 1416–21.
12. Travis LB, Curtin RE, Boice JD Jr et al. Second malignant neoplasms among long-term survivors of ovarian cancer. *Cancer Res* 1996; 56: 1564–70.
13. Lambert HE, Rustin GJ, Gregory WM et al. A randomized trial of five versus eight courses of cisplatin or carboplatin in advanced epithelial ovarian carcinoma. A North Thames Ovary Group Study. *Ann Oncol* 1997; 8: 327–33.
14. Bertelsen K, Jakobsen A, Stroyer J et al. A prospective randomized comparison of 6 and 12 cycles of cyclophosphamide, adriamycin, and cisplatin in advanced epithelial ovarian cancer: a Danish Ovarian Study Group trial (DACOVA). *Gynecol Oncol* 1993; 49: 30–6.
15. Hakes TB, Chalas E, Hoskins WJ et al. Randomized prospective trial of 5 versus 10 cycles of cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in advanced ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1992; 45: 284–9.
16. Markman M. Maintenance chemotherapy in the management of epithelial ovarian cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2015; 34 (1): 11–7.
17. Markman M, Liu PY, Wilczynski S et al. Phase III randomized trial of 12 versus 3 months of maintenance paclitaxel in patients with advanced ovarian cancer after complete response to platinum and paclitaxel-based chemotherapy: a Southwest Oncology Group and Gynecologic Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2460–5.
18. Mannel RS, Brady MF, Kohn EC et al. A randomized phase III trial of IV carboplatin and paclitaxel × 3 courses followed by observation versus weekly maintenance low-dose paclitaxel in patients with early-stage ovarian carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 2011; 122 (1): 89–94.
19. Bocci G, Di Paolo A, Danesi R. The pharmacological bases of the antiangiogenic activity of paclitaxel. *Angiogenesis* 2013; 16: 481–92.
20. Oza AM, Cook AD, Pfisterer J et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 928–36.
21. Robert A, Burger, MD, Mark F et al. Incorporation of Bevacizumab in the Primary Treatment of Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 2473–83.
22. Du Bois A, Floquet A, Kim JW et al. Randomized, double-blind, phase III trial of pazopanib versus placebo in women who have progressed after first-line chemotherapy for advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer: results of an international intergroup trial (AGO-OVAR 16). *J Clin Oncol* 2013; 31 (Suppl; LBA 5503).
23. Du Bois A, Kristensen G, Ray-Coquard I et al. AGO-OVAR 12: a randomized placebo-controlled GCIIG/ENGOT-Intergroup phase III trial of standard frontline chemotherapy +/- nintedanib for advanced ovarian cancer. Abstracts from the 18th International Meeting of the European Society of Gynaecological Oncology (ESGO), 19–22 October 2013, Liverpool, UK. *Int J Gynecol Cancer* 2013; 23 (8 Suppl. 1).
24. Yokoyama Y, Mizunuma H. Recurrent epithelial ovarian cancer and hormone therapy. *World J Clin Cases* 2013; 1 (6): 187–90.
25. Gersbenson D, Bodurka D, Coleman R et al. Hormonal maintenance therapy for women with low grade serous carcinoma of the ovary or peritoneum. *J Clin Oncol* 2016; 34 (Suppl; abstr. 5502).
26. Munstedt K, Steen J, Knauf AG et al. Steroid hormone receptors and long term survival in invasive ovarian cancer. *Cancer* 2000; 89: 1783–91.
27. Berek J, Taylor P, McGuire W et al. Oregovomab maintenance monotherapy does not improve outcomes in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 418–25.
28. Sabbatini P, Harter P, Scambia G et al. Abagovomab as maintenance therapy in patients with epithelial ovarian cancer: a phase III trial of the AGO OVAR, COGI, GINECO, and GEICO – The MIMOSA Study. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1554–61.
29. Vergote IB, Jimeno A, Joly F et al. 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 European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Gynaecological Cancer Group, and Gynecologic Cancer Intergroup study. *J Clin Oncol* 2014; 32: 320–6.
30. Любченко Л.Н., Батенева Е.И., Абрамов И.С. и др. Наследственный рак молочной железы и яичников. Злокачественные опухоли. 2013; 2: 53–61. / Liubchenko L.N., Bateneva E.I., Abramov I.S. i dr. Nasledstvennyi rak molochnoi zhelezy i iaichnikov. *Zlokachestvennye opukholi*. 2013; 2: 53–61. [in Russian]
31. Тюляндина А.С. Настоящее и будущее таргетной терапии в первой линии лечения рака яичников. Фарматека. 2013; 8: 39–42. / Tiuliandina A.S. Nastoiashchee i budushchee targetnoi terapii v pervoi linii lecheniia raka iaichnikov. *Farmateka*. 2013; 8: 39–42. [in Russian]
32. Soegaard M, Kjaer SK, Cox M et al. BRCA1 and BRCA2 mutation prevalence and clinical characteristics of a population-based series of ovarian cancer cases from Denmark. *Clin Cancer Res* 2008; 14 (12): 3761–7.
33. Agbajanian C, Goff B, Nycum LR et al. Final overall survival and safety analysis of OCEANS, a phase 3 trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2015; 139 (1): 10–6.
34. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B et al. Bevacizumab Combined With Chemotherapy for Platinum-Resistant Recurrent Ovarian Cancer: The AURELIA Open-Label Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2014; 32: 4014–25.
35. Ledermann JA, Embleton AC, Raja F et al. Cediranib in patients with relapsed platinum-sensitive ovarian cancer (ICON6): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016; 387 (10023): 1066–74.
36. Monk BJ, Poveda A, Vergote I et al. Anti-angiopoietin therapy with trebananib for recurrent ovarian cancer (TRINOVA-1): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15 (8): 799–808.
37. Committee for Medicinal Products for Human Use. Lynparza (olaparib). 23 October 2014. EMA/CHMP/632090/2014. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003726/smops/Positive/human_smop_000744.jsp&mid=WC0b01ac058001d127
38. Ledermann J, Harter P, Gourley C et al. Olaparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 1382–92.
39. Ledermann J, Harter P, Gourley C et al. Overall survival (OS) in patients (pts) with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer (PSR SOC) receiving olaparib maintenance monotherapy: An interim analysis. *J Clin Oncol* 2016; 34 (Suppl; abstr. 5501).
40. Matulonis U, Harter P, Gourley C et al. Olaparib Maintenance Therapy in Patients With Platinum-Sensitive, Relapsed Serous Ovarian Cancer and a BRCA Mutation: Overall Survival Adjusted for Postprogression Poly(Adenosine Diphosphate Ribose) Polymerase Inhibitor Therapy. *Cancer*. In print.
41. Hall GD, Brown JM, Coleman RE et al. Maintenance treatment with interferon for advanced ovarian cancer: results of the Northern and Yorkshire Gynecology Group randomized phase III study. *Brit J Cancer* 2004; 91: 621–6.
42. Alberts DS, Hannigan EV, Liu PY et al. Randomized trial of adjuvant intraperitoneal alpha-interferon in stage III ovarian cancer patients who have no evidence of disease after primary surgery and chemotherapy: an intergroup study. *Gynecol Oncol* 2006; 100: 133–8.
43. The Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian Carcinoma. *Nature* 2011; 474: 609–15.

Сведения об авторах

Покатаев Илья Анатольевич – канд. мед. наук, врач-онколог ФГБУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина. E-mail: Pokia@mail.ru

Тюляндин Сергей Алексеевич – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием клинической фармакологии ФГБУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина