



# Новое в лечении high grade серозного рака яичников

С.В. Хохлова, д.м.н.

Адрес для переписки: Светлана Викторовна Хохлова, SVKhokhlova@mail.ru

Для цитирования: Хохлова С.В. Новое в лечении high grade серозного рака яичников // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 38. С. 24–29.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-38-24-29

В структуре смертности среди гинекологических злокачественных опухолей эпителиальный рак яичников остается на первом месте. У большинства пациенток опухоль диагностируется на поздней стадии, что во многом объясняет плохой прогноз таких больных. Мутации генов BRCA1 и BRCA2, которые кодируют белки, необходимые для репарации двухцепочечной ДНК в системе гомологичной репарации, могут привести к повышенной предрасположенности к раку яичников или молочной железы. Наследственные мутации BRCA присутствуют примерно в 26% эпителиального рака яичников. Описаны также соматические мутации в генах BRCA. В настоящее время алгоритм первичного лечения high grade серозной аденокарциномы яичников предполагает циторедуктивную операцию с последующей стандартной комбинированной химиотерапией карбоплатином и паклитакселом. Рак яичников крайне чувствителен к химиотерапии, в частности препаратам платины. Эффективность первичного лечения достигает 75–80%, тем не менее у большинства пациенток развивается рецидив заболевания.

Таргетная терапия, включающая антиангиогенный агент бевацизумаб и ингибиторы поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP), недавно была одобрена для применения у больных раком яичников. Основанием послужили результаты рандомизированных клинических исследований, продемонстрировавших значительные преимущества в выживаемости без прогрессирования с приемлемой переносимостью и без значительного влияния на качество жизни пациенток. Олапариб, первый ингибитор PARP, получивший одобрение, сегодня применяется в качестве поддерживающей монотерапии у больных раком яичников с платиночувствительным рецидивом заболевания и мутацией BRCA, достигших полного или частичного ответа на фоне платиносодержащей химиотерапии. Анализ мутационного статуса BRCA стал решающим для выбора терапевтических опций. Такие достижения делают возможным персонализированное лечение больных раком яичников.

**Ключевые слова:** BRCA, олапариб, репарация ДНК

## Введение

В структуре смертности эпителиальный рак яичников занимает первое место среди онкогинекологических заболеваний [1]. У большинства пациенток рак яичников диагностируется уже на распространенных стадиях – IIВ–IV, согласно классификации Международной федерации гинекологии и акушерства (FIGO), когда в опухолевый процесс вовлечены брюшная

полость и другие органы [2]. Это во многом объясняет плохой прогноз данной патологии.

Эпителиальный рак яичников, на долю которого приходится 90% первичных опухолей яичников, относится к гетерогенным заболеваниям и имеет несколько гистологических подтипов: серозная, муцинозная, эндометриоидная, светлоклеточная, переходноклеточная аденокарцино-

ма (опухоль Бреннера), смешанные и недифференцированные аденокарциномы [2].

Канцерогенез эпителиального рака яичника до конца не ясен. Согласно дуалистической модели канцерогенеза, рак яичников можно разделить на две категории – опухоли 1-го и 2-го типа [3]. Опухоли 1-го типа, к которым относятся высокодифференцированные серозные, муциноз-



ные, эндометриоидные и светлоклеточные карциномы, а также опухоль Бреннера, имеют лагентное течение и характеризуются мутациями генов, участвующих в сигнальных путях KRAS, BRAF, PTEN, PIK3CA, CTNNB1, ARID1A и PPP2R1A [3]. Опухоли 2-го типа (низкодифференцированные серозные, эндометриоидные и недифференцированные карциномы) считаются наиболее распространенными. Они агрессивны, генетически крайне нестабильны и обычно диагностируются на поздней стадии [3]. При опухолях 2-го типа редко выявляются мутации, характерные для опухолей 1-го типа, в то время как мутации p53 и BRCA встречаются достаточно часто [3, 4]. Согласно данным недавних популяционных исследований [5], мутации генов BRCA1 и BRCA2, свидетельствующие о повышенной предрасположенности к раку, регистрируются приблизительно в 26% случаев эпителиального рака яичников. BRCA1 и BRCA2 кодируют белки, которые играют важную роль в репарации двухцепочечной ДНК. При спорадическом раке яичников имеют место соматические мутации BRCA и различные эпигенетические инактивации этих генов [6, 7].

При эпителиальном раке яичников начальных стадий, ограниченном яичниками и органами малого таза (стадии I–IIA FIGO), проводится циторедуктивная операция [8]. В 70% случаев удается добиться продолжительной ремиссии, однако в 30% случаев в первые два года развивается рецидив заболевания [8].

Современное первичное лечение при распространенных стадиях (IIIB–IV FIGO) эпителиального рака яичников предполагает проведение циторедуктивной операции с комбинированной химиотерапией карбоплатином и паклитакселом [8]. Хотя большинство пациенток достигает ремиссии в первой линии химиотерапии, у большинства (70–80%) развивается рецидив заболевания [2, 9].

Химиотерапия при рецидиве рака яичников предусматривает использование комбинированных схем на основе препаратов платины для пациенток с рецидивом заболевания более шести месяцев после завершения химиотерапии первой линии и по-

следовательное применение цитотоксических препаратов в монорежиме для пациенток с рецидивом, который развился ранее чем через шесть месяцев после завершения химиотерапии первой линии [2].

Не так давно арсенал препаратов расширился за счет добавления таргетных препаратов, в частности бевацизумаба, гуманизированного моноклонального антитела против фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), и пероральных ингибиторов поли(АДФ-рибоза)полимеразы (PARP). Что касается эпителиального рака яичников, бевацизумаб одобрен в комбинации:

- 1) с карбоплатином/паклитакселом для первичного лечения рака яичников стадий IIIB, IIIC и IV;
- 2) карбоплатином/гемцитабином для лечения первого рецидива, чувствительного к препаратам платины, ранее не леченного антиангиогенной терапией;
- 3) паклитакселом, топотеканом или пегилированным липосомальным доксорубицином (PLD) для лечения платинорезистентных рецидивов после не более чем двух предыдущих режимов химиотерапии, ранее не леченных антиангиогенными препаратами [10].

Олапариб – первый ингибитор PARP зарегистрирован в Европейском союзе и России в монорежиме в качестве поддерживающего лечения пациенток с чувствительным к платине рецидивом BRCA-мутированного (герминального и/или соматического) рака яичников низкой степени злокачественности, у которых зафиксирован полный или частичный ответ на платиносодержащую химиотерапию [11].

Введение таргетных препаратов значительно расширило возможности лечения и способствовало разработке индивидуальных стратегий лечения рака яичников. Знание BRCA-мутационного анализа стало необходимым для выбора терапевтических опций.

### Оперативное лечение

Циторедуктивная хирургия при раке яичников играет двоякую роль: используется не только для диагностики и постановки диагноза, но и в качестве терапевтического лечения [2]. Целью

первичной операции является удаление всех видимых очагов заболевания. Объем остаточной опухоли служит независимым прогностическим фактором общей выживаемости. Отсутствие макроскопической остаточной опухоли значительно снижает риск рецидива [8]. Неоадьювантная химиотерапия с последующей интервальной циторедукцией не приносит такой пользы в отношении выживаемости, как первичная циторедукция [12].

Предварительные данные III фазы исследования позволяют предположить, что операция может быть повторена с преимуществом в выживаемости без прогрессирования (ВБП) у отобранных пациенток с рецидивом, чувствительным к препаратам платины. В исследовании AGO DESKTOP III/ENGOT ov20 повторные циторедуктивные операции ассоциировались с клинически значимым 5,6-месячным увеличением ВБП [13].

Доказательства роли гипертермической внутрибрюшинной химиотерапии (HIPEC) после интервальных циторедуктивных операций ограничены. В исследовании III фазы были включены 245 пациенток, у которых отмечалась по крайней мере стабилизация заболевания после трех циклов неоадьювантной химиотерапии с карбоплатином и паклитакселом с последующей циторедуктивной операцией с HIPEC и без нее. По сравнению с пациентками группы только циторедуктивной операции у пациенток с HIPEC наблюдалась более длительная ВБП (относительный риск (ОР) 0,66; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,50–0,87) и общая выживаемость (ОР 0,67; 95% ДИ 0,48–0,94) [14]. Частота тяжелых побочных эффектов была схожей в обеих группах. По этим показаниям рекомендуют выполнять HIPEC только в центрах, имеющих большой опыт использования данной методики, или в рамках клинических исследований.

### Первая линия химиотерапии

Комбинация карбоплатина (AUC) 5–6 и паклитаксела (175 мг/м<sup>2</sup>) остается стандартом первой линии химиотерапии, несмотря на неутешительные результаты при долгосрочном наблюдении в регистрационных исследованиях, продемонстрировавших



высокую частоту рецидивов (70–80%) в течение первых двух лет [8].

За последние два десятилетия были скрупулезно изучены альтернативные пути лечения, но указанный химиотерапевтический режим убедительно зарекомендовал себя в качестве превосходной стандартной комбинации [8, 15–18]. Приемлемые альтернативы включают еженедельный паклитаксел с карбоплатином один раз в три недели, добавление бевацизумаба к трехнедельному карбоплатину/паклитакселу и внутривенную терапию [8, 16, 17].

Недавно были опубликованы результаты исследования SOLO1, на основании которых может быть определен новый стандарт лечения первой линии для женщин с мутациями BRCA 1/2. SOLO1 – первое двойное слепое рандомизированное проспективное исследование III фазы, в котором у пациенток с III–IV стадией заболевания и мутацией BRCA оценивали эффективность поддерживающей терапии олапарибом после первой линии химиотерапии [18]. В исследовании участвовала 391 пациентка с серозным или эндометриоидным раком яичников high grade с полным или частичным ответом после химиотерапии первой линии. Пациентки в соотношении 2:1 были рандомизированы в группы олапариба 300 мг/сут (n=260) и плацебо (n=131) в течение двух лет. Первичной конечной точкой оценки эффективности лечения служила ВВП от начала рандомизации, вторичными – ВВП2 (время от рандомизации до второго прогрессирования), общая выживаемость и качество жизни. Медиана наблюдения составила 41 месяц. ВВП2 была значительно лучше у пациенток, получавших олапариб (медиана ВВП2 составила 41,9 месяца для плацебо, медиана в группе олапариба не достигнута (OR 0,50; 95% ДИ 0,35–0,72; p=0,0002)). Клинически значимых изменений качества жизни между группами не установлено. Только 12% пациенток прекратили прием олапариба из-за токсичности [18].

### Химиотерапия второй линии

Цель лечения второй линии терапии при возникновении рецидива – продлить выживаемость, отложить сим-

птоматическое прогрессирование заболевания, а также улучшить качество жизни больных. Серозный гистотип, наличие мутаций BRCA, размер опухоли и количество метастазов служат независимыми прогностическими факторами ответа на химиотерапию второй линии. Важнейшая проблема при рецидивировании – время начала лечения второй линии. Установлено, что раннее начало второй линии, вызванное биохимическим рецидивом (то есть повышенным уровнем СА 125), не улучшает отдаленные результаты лечения [19].

В настоящее время доступны разные варианты лечения рецидивов рака яичников. По традиции выбор обусловлен чувствительностью к терапии на основе препаратов платины. Пациенткам, чувствительным или частично чувствительным к препаратам платины (чувствительность определяется соответственно интервалом без платины > 12 или 6–12 месяцев), рекомендуется комбинированная платиносодержащая химиотерапия [8]. Пациенткам, резистентным к препаратам платины, доступны несколько вариантов лечения неплатиновой терапией в монорежиме. Таргетная терапия способна улучшить результаты в этой трудной для лечения когорте больных.

### Таргетная терапия. Антиангиогенные препараты

Эффективность и безопасность бевацизумаба в комбинации с химиотерапией при раке яичников оценивали в различных условиях – в первой линии (GOG-0218, исследования ICON7) [20, 21], при лечении рецидива у пациенток, чувствительных к препаратам платины (исследования OCEANS) [22, 23], а также при платинорезистентных рецидивах (исследование AURELIA) [24]. Показано, что в целом добавление бевацизумаба к химиотерапии увеличивает ВВП. При этом профиль переносимости приемлемый, качество жизни сохраняется.

В исследовании GOG-0218 1873 женщины с эпителиальным раком яичников III или IV стадии были рандомизированы на три группы [20]. Во всех группах было предусмотрено шесть циклов стандартной первой

линии химиотерапии (карбоплатин/паклитаксел). Схема контрольного лечения включала химиотерапию с добавлением плацебо ко второму курсу в течение 22 циклов. Пациентки второй группы получали химиотерапию с добавлением бевацизумаба со второго по шестой цикл в дозе 15 мг/кг и плацебо с седьмого по 22-й курс лечения. В третьей группе бевацизумаб добавляли к химиотерапии со второго по шестой цикл, далее назначали бевацизумаб в поддерживающем режиме с седьмого по 22-й цикл. Медиана ВВП составила 10,3 месяца в контрольной группе, 11,2 месяца – в группе бевацизумаба с химиотерапией и 14,1 месяца – в группе поддерживающего введения бевацизумаба (OR 0,717; 95% ДИ 0,625–0,824; p<0,001) с добавлением бевацизумаба во всех группах. Разница в ВВП между контрольной группой и группой бевацизумаба с химиотерапией была несущественной. Это означает, что лечение бевацизумабом должно быть продолжено после химиотерапии в поддерживающем режиме. Значительных различий в общей выживаемости среди трех групп не зафиксировано. Добавление бевацизумаба было связано с более неблагоприятными нежелательными явлениями (гипертония и токсичность со стороны желудочно-кишечного тракта), но снижения качества жизни при добавлении бевацизумаба не отмечалось.

В исследовании OCEANS с участием 484 пациенток с чувствительным к платине рецидивом эпителиального рака яичников медиана ВВП составила 12,4 месяца с добавлением бевацизумаба (15 мг/кг) к карбоплатину и гемцитабину и 8,4 месяца в группе только химиотерапии (OR 0,484; 95% ДИ 0,388–0,605; p<0,001) [22]. Анализ результатов общей выживаемости не выявил существенных различий между группами (медиана в группе бевацизумаба составила 33,6 месяца, только химиотерапии – 32,9 месяца) [23]. Неожиданных побочных явлений после длительного применения бевацизумаба не зафиксировано.

Во всех стандартах химиотерапии паклитакселом и карбоплатином с добавлением бевацизумаба с последующей поддерживающей монотерапией бевацизумабом рекомендована



в качестве первой линии лечения high grade серозного рака яичников [8]. Во второй линии бевацизумаб одобрен для лечения платиночувствительного рецидива рака яичников в комбинации с химиотерапией и при платинорезистентном рецидиве.

### Ингибиторы PARP

Репарация повреждения ДНК важна для поддержания геномной стабильности. Белки, кодируемые генами BRCA1 и BRCA2, участвуют в восстановлении разрыва двухцепочечной ДНК. Из-за утраты этими генами функции опухолевые клетки становятся более зависимыми от альтернативного пути восстановления ДНК – механизма восстановления одноцепочечной ДНК. PARP является одним из главных компонентов репарации одноцепочечной ДНК, и его ингибирование предотвращает полностью функцию восстановления ДНК в раковых клетках с дефицитом BRCA после повреждения, вызванного химиотерапией [25, 26].

Эффективность олапариба в качестве поддерживающей терапии продемонстрирована в рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании II фазы (исследование 19) и III фазы (SOLO2/ENGOT ov21) [27–29]. В исследовании 19 с участием 265 пациенток с платиночувствительным рецидивом high grade серозного рака яичников монотерапия олапарибом 400 мг два раза в день (пероральная капсула) имела преимущество перед плацебо и характеризовалась более длительной медианой ВВП (8,4 против 4,8 месяца; ОР 0,35; 95% ДИ 0,25–0,49;  $p < 0,001$ ) [27]. Существенной разницы между группами в общей выживаемости не зафиксировано. Нежелательные явления (тошнота, усталость, рвота и анемия) чаще регистрировались в группе олапариба и были в основном 1-й или 2-й степени токсичности. Запланированный анализ по статусу мутации BRCA показал, что пациентки с чувствительным к платине рецидивом серозного рака яичников с мутацией BRCA оказались в выигрыше от лечения олапарибом [28]. В BRCA-мутированной группе медиана ВВП на

фоне применения олапариба составила 11,2 месяца, при использовании плацебо – 4,3 месяца (ОР 0,18; 95% ДИ 0,10–0,31;  $p < 0,0001$ ). Медиана времени до первой последующей терапии или смерти (TFST) и медиана времени до второй последующей терапии или смерти (TSST) также были проанализированы и составили 15,6 месяца при использовании олапариба, 6,2 месяца на фоне применения плацебо (ОР 0,33; 95% ДИ 0,22–0,50;  $p < 0,0001$ ), 23,8 против 15,2 месяца (ОР 0,44; 95% ДИ 0,29–0,67;  $p = 0,00013$ ) у пациенток с мутацией BRCA. Окончательный анализ общей выживаемости после смерти 203 (77%) из 265 пациенток в исследовании 19 после более чем пятилетнего последующего наблюдения выявил более продолжительную общую выживаемость BRCA-мутированных больных, получавших поддерживающую терапию олапарибом. Однако различия между группами не достигли статистической значимости [29].

Эффективность олапариба (таблетированная форма 300 мг два раза в день) в качестве поддерживающей терапии была также подтверждена в исследовании SOLO2/ENGOT ov21 с участием 295 пациенток с платиночувствительным рецидивом BRCA-ассоциированного рака яичников, получивших по крайней мере две линии предшествующего лечения [30]. На основании данных исследования 19 и SOLO2/ENGOT ov21 олапариб рекомендован как поддерживающая терапия женщинам с BRCA-мутацией [8].

### Анализ мутационного статуса BRCA

Всем женщинам с диагнозом немучиозной, непограниченной, эпителиальной опухоли яичников, маточной трубы или первичного рака брюшины рекомендуется оценка мутационного статуса BRCA [31]. Генетическое тестирование – это не только диагностическая процедура, но также руководство к выбору терапевтического подхода и проведению профилактики рака у родственников больных раком яичников [31]. Положительный результат у здоровых родственников может действительно способствовать более точному и ча-

стому мониторингу, профилактике (мастэктомия и профилактическая сальпингоофорэктомия) с преимуществами с точки зрения снижения риска рака яичников, маточной трубы и брюшины [32].

Больным раком яичников целесообразно проводить положительный генетический тест, поскольку прогноз у них более благоприятный (m-BRCA), а наличие мутаций BRCA является предиктором лекарственной чувствительности к терапевтическим комбинациям с препаратами платины и ингибиторами PARP [32]. Утвержденные процедуры для тестирования мутаций герминальных линий в периферической крови доступны.

Согласно данным Атласа генома рака (TCGA), примерно 50% high grade серозного рака яичников характеризуются нарушением гомологичной рекомбинации (HRD). Предполагается, что путь гомологичной рекомбинации для репарации ДНК – нарушение вследствие не только герминальной и соматической BRCA-мутации, но и мутации в других генах [33, 34]. Эти изменения механизмов репарации ДНК также известны как BRCA-подобный синдром, что указывает на сходство с признаками, встречающимися при раке яичников с мутациями BRCA.

### Алгоритм лечения платиночувствительных рецидивов рака яичников

Выбирая тактику ведения пациенток с платиночувствительным рецидивом рака яичников, необходимо учитывать предшествующее лечение бевацизумабом в первой линии и мутационный статус BRCA.

BRCA-мутационный статус – первый прогностический маркер, определяющий терапевтические опции при раке яичников. Олапариб является терапией выбора для поддерживающего лечения пациенток с m-BRCA, которые достигли частичного или полного ответа на фоне платиносодержащей химиотерапии [11]. Прежде чем решать вопрос о назначении олапариба при наличии полисерозитов и выраженных жалоб у больных, BRCA-мутированным пациенткам, ранее не получавшим бевацизумаб, в отсутствие

Онкология



противопоказаний к антиангиогенной терапии может быть предложен бевацизумаб во второй линии.

В исследовании OCEANS пациентки с очень большим распространением заболевания и наличием полисерозитов (например, при наличии асцита и/или плеврального выпота), которые не получали бевацизумаб в комбинации с химиотерапией в первой линии, продемонстрировали лучшие результаты при добавлении бевацизумаба к химиотерапии второй линии [22, 23]. У пациенток с платиночувствительным рецидивом рака яичников с диким типом BRCA алгоритм лечения второй линии также зависит от предыдущего применения бевацизумаба. Опции второй линии включают комбинированную химиотерапию на основе препаратов платины

для тех, кто уже получал бевацизумаб в первой линии. Для пациенток, ранее не получавших бевацизумаб, вторая линия предусматривает его добавление к комбинации «карбоплатин/гемцитабин» по показаниям ЕМА или комбинацию на основе платины без добавления бевацизумаба, если он противопоказан [10].

### Выводы и перспективы

Добавление таргетной терапии (антиангиогенные препараты и ингибиторы PARP) к схеме лечения больных раком яичников способствовало повышению эффективности терапии.

Анализ мутационного статуса BRCA позволил сделать первый шаг на пути к индивидуальным стратегиям ведения больных раком яичников. Этот анализ является решающим и должен

проводиться на момент постановки диагноза всем пациенткам.

Особый интерес представляет комбинация ингибиторов PARP и антиангиогенных агентов [35, 36]. При лечении ингибиторами PARP важно понимать механизмы, приводящие к развитию их резистентности. Будущие исследования должны сосредоточиться на оптимизации переносимости и оценке результатов лечения, включая качество жизни. Это позволит понять последствия и преимущества длительного целенаправленного поддерживающего лечения перед перемежающейся химиотерапией.

Наконец, с учетом результатов исследования SOLO1 будущие исследования призваны прояснить роль ингибиторов PARP после предшествующего лечения ингибиторами PARP. ☺

### Литература

1. Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. Cancer statistics, 2009 // CA Cancer J. Clin. 2009. Vol. 59. № 4. P. 225–249.
2. Jelovac D., Armstrong D.K. Recent progress in the diagnosis and treatment of ovarian cancer // CA Cancer J. Clin. 2011. Vol. 61. № 3. P. 183–203.
3. Kurman R.J., Shih I.M. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer – shifting the paradigm // Hum. Pathol. 2011. Vol. 42. № 7. P. 918–931.
4. Shih Ie M., Kurman R.J. Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis // Am. J. Pathol. 2004. Vol. 164. № 5. P. 1511–1518.
5. Alsop K., Fereday S., Meldrum C. et al. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group // J. Clin. Oncol. 2012. Vol. 30. № 21. P. 2654–2663.
6. Press J.Z., De Luca A., Boyd N. et al. Ovarian carcinomas with genetic and epigenetic BRCA1 loss have distinct molecular abnormalities // BMC Cancer. 2008. Vol. 8. ID 17.
7. Rubin S.C., Benjamin I., Behbakht K. et al. Clinical and pathological features of ovarian cancer in women with germ-line mutations of BRCA1 // N. Engl. J. Med. 1996. Vol. 335. № 19. P. 1413–1416.
8. Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM): Linee guida AIOM. Tumori dell'ovaio. Edizione 2017 // www.aiom.it.
9. Hennessy B.T., Coleman R.L., Markman M. Ovarian cancer // Lancet. 2009. Vol. 374. № 9698. P. 1371–1382.
10. European Medicines Agency (EMA) 2015: Avastin (bevacizumab) 25 mg/mL: Summary of product characteristics // www.ema.europa.eu.
11. European Medicines Agency (EMA) 2014: Lynparza (olaparib) 50 mg hard capsules: Summary of product characteristics // www.ema.europa.eu.
12. May T., Comeau R., Sun P. et al. A comparison of survival outcomes in advanced serous ovarian cancer patients treated with primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy // Int. J. Gynecol. Cancer. 2017. Vol. 27. № 4. P. 668–674.
13. Du Bois A., Vergote I., Ferron G. et al. Randomized controlled phase III study evaluating the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: AGO DESKTOP III/ENGOT ov20 // J. Clin. Oncol. 2017. Vol. 35. Suppl. Abstr. 5501.
14. Van Driel W.J., Koole S.N., Sikorska K. et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer // N. Engl. J. Med. 2018. Vol. 378. № 3. P. 230–240.
15. Bookman M.A., Brady M.F., McGuire W.P. 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. Vol. 27. № 9. P. 1419–1425.
16. Chan J.K., Brady M.F., Penson R.T. et al. Weekly vs. every-3-week paclitaxel and carboplatin for ovarian cancer // N. Engl. J. Med. 2016. Vol. 374. № 8. P. 738–748.
17. Katsumata N., Yasuda M., Takahashi F. et al. Dosedense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial // Lancet. 2009. Vol. 374. № 9698. P. 1331–1338.
18. Moore K., Colombo N., Scambia G. et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer // N. Engl. J. Med. 2018. Vol. 379. № 26. P. 2495–2505.
19. Rustin G.J., van der Burg M.E., Griffin C.L. et al. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial // Lancet. 2010. Vol. 376. № 9747. P. 1155–1163.
20. Burger R.A., Brady M.F., Bookman M.A. et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 365. № 26. P. 2473–2483.
21. Perren T.J., Swart A.M., Pfisterer J. et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 365. № 26. P. 2484–2496.



22. Aghajanian C., Blank S.V., Goff B.A. et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer // J. Clin. Oncol. 2012. Vol. 30. № 17. P. 2039–2045.
23. Aghajanian C., Goff B., Nycum L.R. 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. Vol. 139. № 1. P. 10–16.
24. 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. Vol. 32. № 13. P. 1302–1308.
25. Drew Y. The development of PARP inhibitors in ovarian cancer: from bench to bedside // Br. J. Cancer. 2015. Vol. 113. Suppl. 1. P. S3–9.
26. Kaelin W.G. Jr. The concept of synthetic lethality in the context of anticancer therapy // Nat. Rev. Cancer. 2005. Vol. 5. № 9. P. 689–698.
27. Ledermann J., Harter P., Gourley C. et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer // N. Engl. J. Med. 2012. Vol. 366. № 15. P. 1382–1392.
28. Ledermann J., Harter P., Gourley C. et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial // Lancet Oncol. 2014. Vol. 15. № 8. P. 852–861.
29. Ledermann J.A., Harter P., Gourley C. et al. Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: an updated analysis from a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial // Lancet Oncol. 2016. Vol. 17. № 11. P. 1579–1589.
30. Pujade-Lauraine E., Ledermann J.A., Selle F. et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial // Lancet Oncol. 2017. Vol. 18. № 9. P. 1274–1284.
31. Bella M., Capoluongo E., Carrera C. Raccomandazioni per l'implementazione del test BRCA nei percorsi assistenziali e terapeutici delle pazienti con carcinoma ovarico / A cura del Gruppo di Lavoro AIOM-SIGU-SIBIOC-SIAPEC-IAP 2015.
32. Stoppa-Lyonnet D. The biological effects and clinical implications of BRCA mutations: where do we go from here? // Eur. J. Hum. Genet. 2016. Vol. 24. Suppl. 1. P. S3–9.
33. Cancer Genome Atlas Research Network. Cancer genome atlas 2011: integrated genomic analyses of ovarian carcinoma // Nature. 2011. Vol. 474. № 7353. P. 609–615.
34. Turner N., Tutt A., Ashworth A. Hallmarks of 'BRCAness' in sporadic cancers // Nat. Rev. Cancer. 2004. Vol. 4. № 10. P. 814–819.
35. Gadducci A., Guerrieri M.E. PARP inhibitors alone and in combination with other biological agents in homologous recombination deficient epithelial ovarian cancer: from the basic research to the clinic // Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2017. Vol. 114. P. 153–165.
36. Liu J.F., Barry W.T., Birrer M. et al. Combination cediranib and olaparib versus olaparib alone for women with recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 study // Lancet Oncol. 2014. Vol. 15. № 11. P. 1207.

## New in High Grade Serous Ovarian Cancer Treatment

S.V. Khokhlova, MD, PhD

Acad. V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology

Contact person: Svetlana V. Khokhlova, SVKhokhlova@mail.ru

*In the structure of mortality among gynecological malignant tumors, epithelial ovarian cancer remains on the first place. In most patients, the tumor is diagnosed at a late stage of the disease, which largely explains the poor prognosis of such patients. Mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes, which encode proteins needed to repair double-stranded DNA in the homologous repair system, can lead to increased susceptibility to ovarian or breast cancer. Hereditary BRCA mutations are present in about 26% of epithelial ovarian cancer, somatic mutations in BRCA genes have also been described. Currently, the algorithm of primary treatment of high grade serous adenocarcinoma of the ovaries involves cytoreductive surgery followed by standard combined chemotherapy with carboplatin and paclitaxel. Ovarian cancer is extremely sensitive to chemotherapy, particularly platinum drugs. The effectiveness of primary treatment is about 75-80%, however, most patients develop a relapse of the disease. Targeted therapies including the anti-angiogenic agent bevacizumab and poly(ADP-ribose)polymerase inhibitors (PARP) have recently been approved for the treatment of ovarian cancer. The basis for such recommendations was the result of randomized clinical trials that demonstrated significant benefits in progression-free survival with acceptable tolerability and without significant impact on the quality of life of patients. Olaparib, the first approved PARP inhibitor, is now used as a supportive monotherapy in ovarian cancer patients with platinum-sensitive disease recurrence and BRCA mutation who have achieved full or partial response to platinum-containing chemotherapy. The analysis of the BRCA mutation status was crucial for the selection of therapeutic options. Such achievements make personalized treatment of ovarian cancer possible.*

**Key words:** BRCA, olaparib, DNA repair

ОНКОЛОГИЯ