



Роль таргетных препаратов в терапии рака яичников

И.А. Покатаев, С.А. Тюляндин

Адрес для переписки: Илья Анатольевич Покатаев, pokia@mail.ru

В статье рассмотрены современное состояние и перспективы применения разных групп таргетных препаратов (ингибиторов ангиогенеза, фолатных рецепторов, PARP, PI3K/Akt-сигнального пути, HER2/neu) в аспекте гистологической и молекулярно-биологической классификации рака яичников. Показано, что при любом гистотипе рака яичников могут использоваться только ингибиторы ангиогенеза, наиболее изученным из которых является бевацизумаб. Для индивидуализации лечебных подходов при разных формах рака яичников необходимы дальнейшие исследования.

Ключевые слова: рак яичников, таргетная терапия, бевацизумаб

Молекулярные основы патогенеза рака яичников

Рак яичников – чрезвычайно гетерогенное заболевание. Формы рака яичников различаются по клиническому течению, а также по молекулярным нарушениям, лежащим в основе опухолевой прогрессии. Именно этим еще недавно объяснялись неудачи исследований таргетной терапии при раке яичников. Однако в последние годы удалось создать молекулярно-биологическую классификацию рака яичников. На основании данных молекулярно-генетического и клинико-морфологического анализа пограничных и инвазивных опухолей яичников установлены два принципиально разных пути канцерогенеза наиболее часто встреча-

ющегося серозного рака яичников. На молекулярном уровне опухоли первого типа характеризуются наличием мутаций 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 [1]. Второй путь (примерно 75% случаев) характерен для агрессивных, высокозлокачественных опухолей, возникающих без каких-либо предшественников. Такие опухоли отличаются наличием мутации TP53, выраженной генетической нестабильностью и отсутствием мутаций генов, характерных для опухолей первого типа (таблица).

Эти и еще некоторые особенности канцерогенеза рака яичников дают основу для разработки таргетных препаратов, воздействующих на относительно часто встречающиеся молекулярные нарушения в опухолевых клетках.

Антиангиогенная терапия

По данным крупных исследований III фазы GOG-0218 и ICON7, хорошо известный препарат бевацизумаб, действие которого реализуется за счет связывания с VEGF (vascular endothelial growth factor – фактор роста эндотелия сосудов), статистически значимо увеличивает время до прогрессирования рака яичников в комбинации с паклитакселом и карбоплатином в первой линии химиотерапии по сравнению с терапией карбоплатином и паклитакселом без бевацизумаба [2, 3].

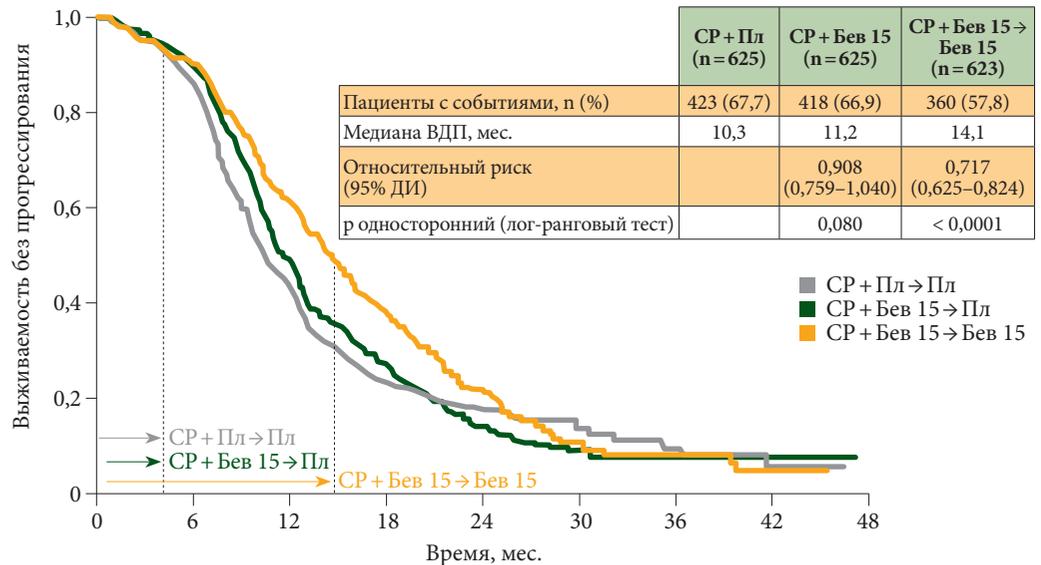
Дизайн этих двух исследований имеет принципиальные различия. В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании GOG-0218 доза бевацизумаба составляла 15 мг/кг. Пациентки с III–IV стадиями рака яичников были рандомизированы в 3 группы: большие в первой группе получали 6 курсов химиотерапии карбоплатином и паклитакселом в сочетании с плацебо, во второй



группе – 6 курсов химиотерапии с бевацизумабом (6 курсов) с последующим переводом на поддерживающую терапию плацебо, а в третьей – 6 курсов химиотерапии с бевацизумабом, затем переведены на бевацизумаб, который суммарно принимали в течение 15 месяцев (во время химиотерапии и после ее окончания) [2]. Добавление бевацизумаба только во время химиотерапии не привело к улучшению результатов лечения по сравнению с группой контроля (медианы времени до прогрессирования составили 10,2 и 11,3 месяца соответственно). При этом применение бевацизумаба во время химиотерапии с последующим поддерживающим лечением бевацизумабом в течение 15 месяцев статистически значимо увеличило медиану времени до прогрессирования на 4 месяца (рис. 1) по сравнению с группой контроля (14,1 и 10,3 месяца 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 рака яичников и больные контрольной группы могли получать его в дальнейшем. Так, в группе с плацебо последующее лечение бевацизумабом или другим ангиогенным препаратом проводилось практически в два раза чаще, чем в группе с поддерживающей терапией бевацизумабом. Многоцентровое рандомизированное исследование ICON7 предусматривало включение больных как с распространенным процессом (III–IV стадии), так и с ранним раком (I–II стадии). Доза бевацизумаба в этом исследовании была в 2 раза ниже, чем в исследовании GOG-0218, а длительность применения этого таргетного препарата ограничивалась 12 месяцами [3]. Исследование продемонстрировало пользу длительного лечения бевацизумабом с увеличением медианы времени до прогрессирования

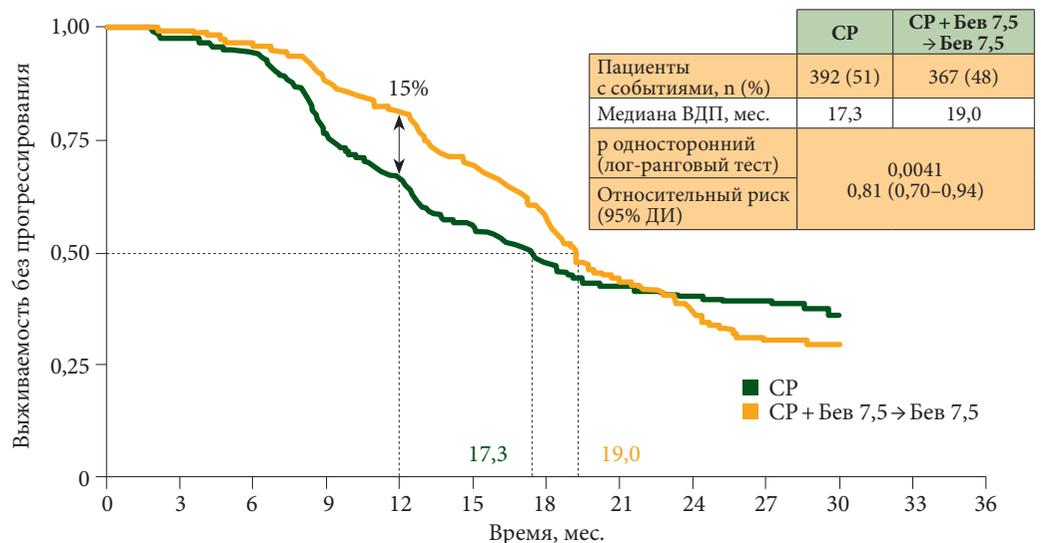
Таблица. Два основных молекулярно-биологических типа серозного рака яичников

Характеристика	I тип	II тип
Происхождение	Пограничная аденома, цистаденома	<i>De novo</i>
Хромосомная нестабильность	Низкая	Высокая
Степень дифференцировки	Высокая	Низкая
Мутации генов	KRAS, BRAF, PTEN	TP53



CP – карбоплатин + паклитаксел, Пл – плацебо, Бев 15 – бевацизумаб в дозе 15 мг/кг, ВДП – время до прогрессирования, ДИ – доверительный интервал.

Рис. 1. Медиана времени до прогрессирования на фоне терапии бевацизумабом у пациенток с раком яичников (данные исследования GOG-0218)



CP – карбоплатин + паклитаксел, Бев 7,5 – бевацизумаб в дозе 7,5 мг/кг, ВДП – время до прогрессирования, ДИ – доверительный интервал.

Рис. 2. Медиана времени до прогрессирования на фоне терапии бевацизумабом у пациенток с раком яичников (данные исследования ICON7)

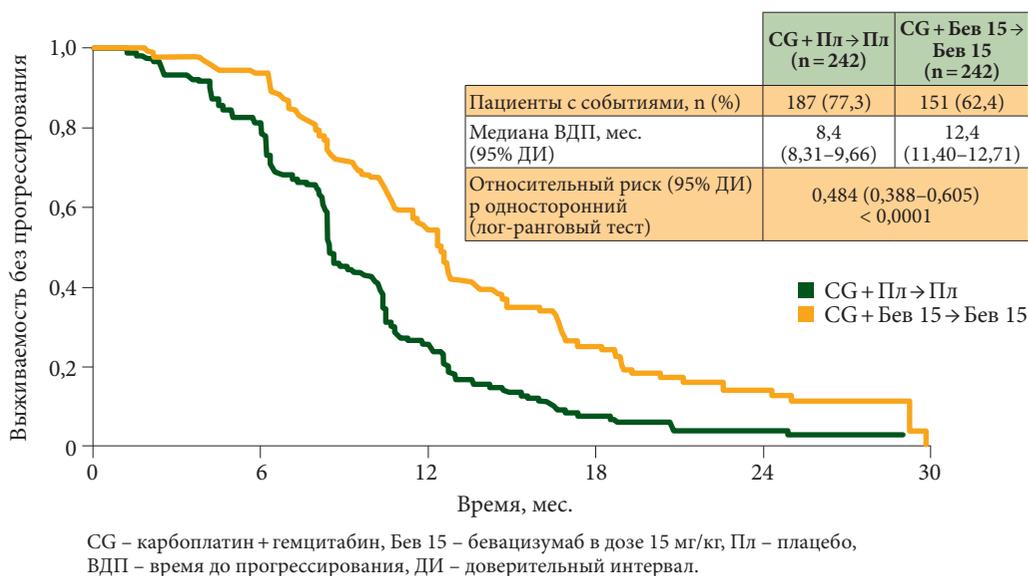


Рис. 3. Медиана времени до прогрессирования на фоне терапии бевацизумабом у пациенток с раком яичников (данные исследования OCEANS)

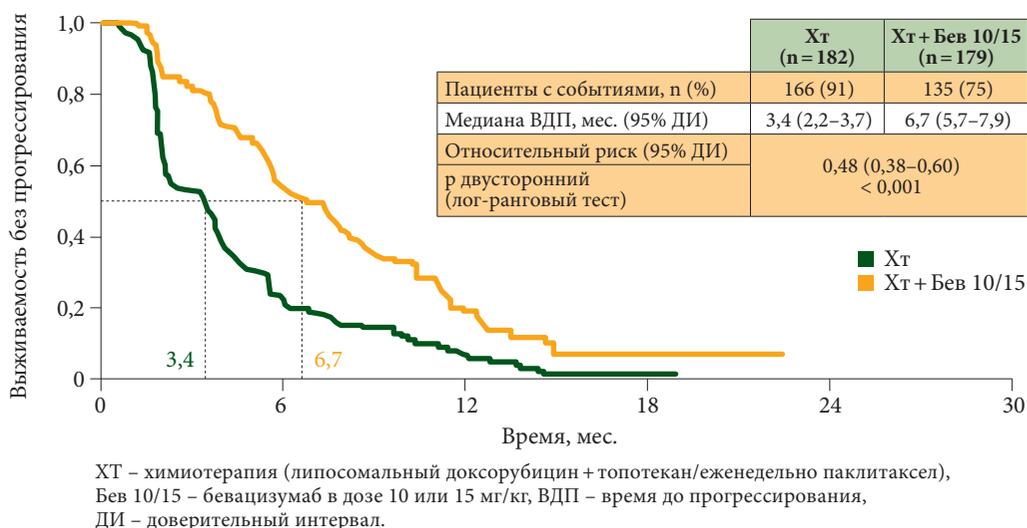


Рис. 4. Медиана времени до прогрессирования на фоне терапии бевацизумабом у пациенток с раком яичников (данные исследования AURELIA)

на 2 месяца по сравнению с группой контроля, получавшей только химиотерапию (медианы составили 18,3 и 16 месяцев соответственно, $p=0,001$) (рис. 2). Бевацизумаб увеличивает время до прогрессирования и при платиночувствительных рецидивах рака яичников. Это доказано в крупном рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании OCEANS, где бевацизумаб в дозе 15 мг/кг применялся в сочетании с химио-

терапией карбоплатином и гемцитабином [4]. Продемонстрировано статистически значимое увеличение медианы времени до прогрессирования с 8,4 месяца в группе контроля до 12,4 месяца в группе химиотерапии с добавлением бевацизумаба ($p < 0,0001$) (рис. 3). Длительность лечения бевацизумабом ограничивалась прогрессированием заболевания. В 2012 г. на конференции ASCO (American Society of Clinical Oncology – Американское обще-

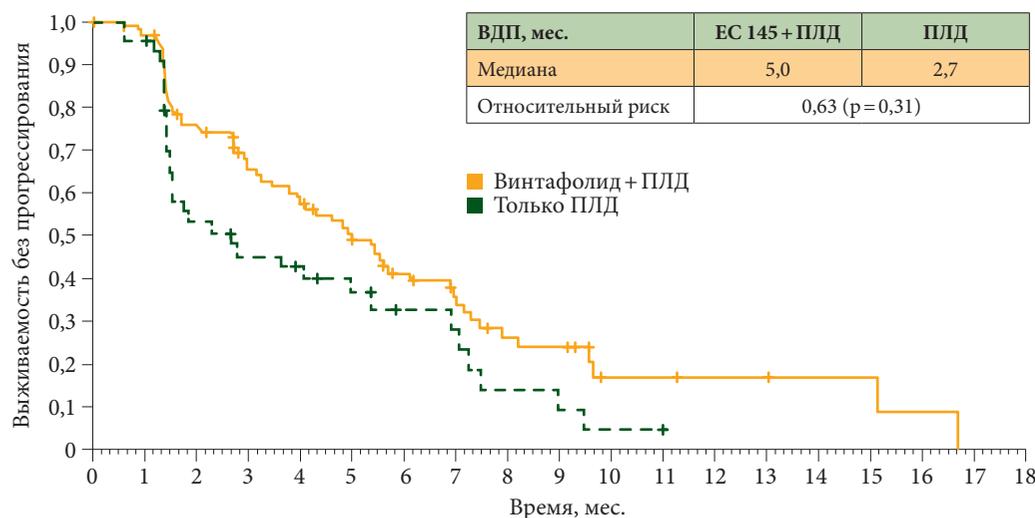
ство клинической онкологии) представлены результаты исследования AURELIA, целью которого была оценка эффективности бевацизумаба при платинорезистентном раке яичников [5]. Больные с длительностью бесплатинового интервала менее 6 месяцев получали химиотерапию в сочетании с бевацизумабом или только химиотерапию. Химиотерапия включала липосомальный доксорубицин, еженедельно паклитаксел или топотекан на выбор. Лечение проводилось до прогрессирования с последующим переходом на монотерапию бевацизумабом для группы пациенток, получавших только химиотерапию. Исследование показало статистически значимое увеличение медианы времени до прогрессирования почти в 2 раза: с 3,4 до 6,7 месяца (рис. 4). Частота объективных эффектов также имела статистически значимые отличия в пользу бевацизумаба. Таким образом, бевацизумаб является наиболее изученным таргетным препаратом при раке яичников, однако не единственным. На этапе клинических исследований находятся 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 [6]. 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 трех известных рецепторов сосудистого эндотелиального фактора, рецепторов фактора роста тромбоцитов, а также в меньшей степени фибробластов. В монорезиме в исследовании II фазы у больных рецидивирующим раком яичников в 30% случаев достигался клинический эффект, выраженный в виде объективного эффекта или стабилизации более 16 недель [7]. В настоящее время продолжается крупное рандомизированное исследование ICON6 по оценке эффективности цедираноба в сочетании с химиотерапией второй линии при платиночувствительном раке яичников. Изучаются и другие аналогичные препараты – пазопаниб и BIBF 1120.

Ингибитор других проангиогенных факторов, ангиопоэтинов-1 и -2, препарат AMG386 оценивали в исследовании II фазы с участием 161 пациентки с рецидивирующим раком яичников. Пациентки исследуемой группы принимали препарат в дозах 10 и 3 мг/кг в сочетании с паклитакселом в еженедельном режиме. Контрольную группу составляли больные, получавшие паклитаксел в сочетании с плацебо [8]. Медианы времени до прогрессирования в группах пациенток, получавших AMG386 10 мг/кг, 3 мг/кг и плацебо, составили 7,2, 5,7 и 4,6 месяца соответственно (p = 0,17). Отсутствие статистической значимости при сравнении времени до прогрессирования объясняется небольшой численностью больных в группах, поэтому сейчас проводятся крупные исследования TRINOVA 1 и TRINOVA 3 по оценке эффективности химиотерапии AMG386 как в первой линии, так и при рецидивах.

Суммируя вышесказанное, можно предположить, что новые препараты, направленные на подавление ангиогенеза опухоли, позволят улучшить результаты, достигнутые с помощью бевацизума-



ВДП – время до прогрессирования, ПЛД – липосомальный доксорубицин.

Рис. 5. Увеличение медианы времени до прогрессирования при добавлении винтафолида (ЕС 145) к пегилированному липосомальному доксорубицину у пациенток с платинорезистентным раком яичников (данные исследования PRECEDENT)

ба. Очень важно, что эти препараты смогут работать там, где есть устойчивость опухоли к бевацизумабу.

Ингибиторы фолатных рецепторов альфа

Другим перспективным классом молекул являются антагонисты фолатных рецепторов альфа. В ходе исследований обнаружено, что на мембране клеток рака яичников (за исключением муцинозного) более чем в 70% случаев экспрессирован рецептор фолатов альфа [9]. 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, блокировать транспорт фолатов в опухолевую клетку и процесс опухолевой пролиферации, 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 винкалкалоидным производным. Препарат оказался эффективным при платинорезистентном раке яичников (рис. 5), приводя к статистически значимому

увеличению времени до прогрессирования при его добавлении к липосомальному доксорубицину по сравнению с монотерапией липосомальным доксорубицином (медианы времени до прогрессирования составили 21,7 и 11,7 недели соответственно) [10].

Синтетическая летальность и PARP-ингибиторы

Известно, что 10–15% серозных карцином яичников носят наследственный характер, обусловленный герминальной мутацией генов BRCA 1 или 2. Эти опухоли имеют дефект системы гомологичной рекомбинации ДНК, в работе которой в норме оба белка принимают участие. В этом случае опухолевые клетки становятся гиперзависимыми от одной из пяти других систем репарации. В случае рака яичников речь идет о гиперзависимости от эксцизионной репарации азотистых оснований (англ. base excision repair). В работе этого пути репарации принимает участие фермент PARP (poly ADP ribose polymerase – поли(АДФ-рибоза)-полимераза). Его ингибирование при условии дефицита гомологичной рекомбинации ведет клетку к апоптозу из-за невозможности репарации всех возникших повреждений ДНК. Этот процесс был назван

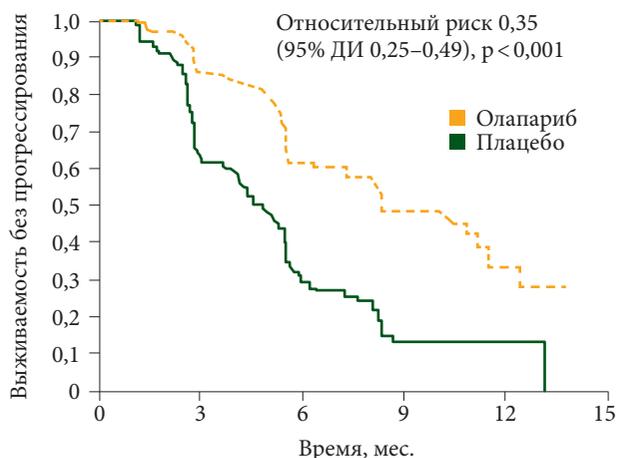


Рис. 6. Медиана времени до прогрессирования при поддерживающем лечении олапарибом больных с платиночувствительными рецидивами высокозлокачественного серозного рака яичников

синтетической летальностью. На нем основано действие ингибиторов фермента PARP, когда они используются в монорежиме [11]. В исследовании II фазы оценивалась эффективность монотерапии PARP-ингибитором олапарибом. В исследование были включены 33 больных резистентным к химиотерапии раком яичников с герминальной мутацией BRCA 1/2. Получено 33% объективных эффектов, что является очень высоким показателем для этой неблагоприятной когорты больных [12]. По результатам другого исследования II фазы, в котором сравнивался эффект олапариба в двух разных дозах и липосомального доксорубицина у больных с мутацией BRCA, медианы времени до прогрессирования составили 6,5, 8,8 и 7,1 месяца при применении олапариба в дозе 200 и 400 мг и липосомального доксорубицина соответственно [13]. На основании таких обнадеживающих данных можно было бы заключить, что вскоре мы будем иметь в арсенале еще один класс таргетных препаратов, эффективность которых в некоторой степени можно предсказать с помощью предиктора, а именно статуса BRCA. Однако производители PARP-ингибиторов расширили область применения препаратов, показав их эффективность и в отсутствие герминальной мутации BRCA. В 2010 г.

на конференции ASCO были представлены результаты лечения больных высокозлокачественными серозными карциномами яичников с неизвестным статусом BRCA. Отмечено 26,4% объективных эффектов во всей группе (n = 53), при этом частота объективных эффектов схожа с таковой в группе отобранных больных. Оказалось, что у 7 из 53 больных были мутации BRCA, а у 11 (23,9%) из 46 больных без мутации BRCA отмечен объективный эффект [14].

Отметим, что, по некоторым данным, 20% всех высокозлокачественных серозных карцином яичников (опухоли II типа) содержат не только герминальные, но и соматические мутации BRCA. Кроме того, для полного понимания причин эффективности PARP-ингибиторов при спорадическом раке яичников важно взглянуть на суть работы системы гомологичной рекомбинации. В этом процессе задействовано достаточно много молекул белков. Нарушение работы любой из них может привести к дефициту системы гомологичной рекомбинации в целом. Выделяют следующие патологические процессы:

- повышенная экспрессия белков, инактивирующих BRCA, в частности EMSY (8%);
- гиперметилирование промоторов генов BRCA (11%);
- гиперметилирование промотора гена FANCF и дефекты других белков комплекса анемии Фанкони (5%);
- пониженная экспрессия еще ряда белков, задействованных в системе гомологичной рекомбинации, в частности Rad51, ATR, ATM, CHK2 (5%);
- дефицит PTEN (7%) [11].

По данным крупнейшего исследования генетических нарушений при высокозлокачественном серозном раке яичников, частота дефицита гомологичной рекомбинации составляет примерно 50% [15].

Попытка доказать эффективность ингибитора PARP олапариба у всех больных высокозлокачественным серозным раком яичников без поиска биомаркеров оказалась не

вполне удачной. В 2012 г. опубликованы результаты рандомизированного исследования II фазы, в котором больные с платиночувствительными рецидивами высокозлокачественного серозного рака яичников, имеющие объективный эффект после окончания платиносодержащей химиотерапии, рандомизировались в одну из двух групп. Пациентки в первой группе получали поддерживающую терапию олапарибом 400 мг 2 раза в сутки внутрь до прогрессирования заболевания, а второй – плацебо в том же режиме [16]. В итоге получена статистически значимая разница в продолжительности жизни (рис. 6) в пользу олапариба (p < 0,001), однако общая продолжительность жизни была одинаковой в обеих группах (p = 0,75).

Возникает вопрос: если мы хотим использовать PARP-ингибиторы не для всех случаев высокозлокачественного серозного рака яичников, а лишь для тщательно отобранных больных, то какие методы нам следует использовать для идентификации дефицита гомологичной рекомбинации? В настоящее время идет поиск этих маркеров. Пока тест на дефицит гомологичной рекомбинации, основанный на анализе фокусов RAD51 в местах двунитевых разрывов ДНК, разработан только для живой ткани [11]. Задачей текущих исследований является определение биомаркеров на архивном материале, представленном парафиновыми блоками.

Эпигенетическая терапия

В последнее время все больше внимания уделяется эпигенетическим нарушениям как одному из механизмов прогрессии опухоли и развития резистентности к химиотерапии. 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 гипометилирование онкогенов. Другой механизм эпи-



генетической 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 [17]. Эти данные указывают на возможную эффективность препаратов, блокирующих функцию метилтрансфераз и гистоновых деацетилаз.

В действительности гипометилирующий препарат фазарабин (Ara-AC), а также ингибитор деацетилаз вориностат в монорежиме у больных с рецидивами рака яичников продемонстрировали низкую эффективность [18, 19]. Несколько исследований было посвящено комбинации гипометилирующих препаратов с химиотерапией при рецидивах рака яичников. В 2011 г. исследователи Британской онкологической группы опубликовали данные исследования II фазы режима с включением децитабина и карбоплатина у 17 больных платинорезистентным и рефрактерным раком яичников. Получены многообещающие результаты: 35% объективных эффектов, медиана времени до прогрессирования составила 10,1 месяца [20]. Таким образом, продемонстрирована невысокая собственная эффективность деметилирующих препаратов и ингибиторов деацетилаз, но выраженная способность восстанавливать чувствительность клеток рака яичников к карбоплатину. Действительно, ряд исследований *in vitro* показал, что резистентность к производным платины сопровождается гиперметилированием ряда генов и сигнальных путей, участвующих в ответе на действие этих препаратов [17]. Вполне возможно, что процессы деацетилирования также задействованы в платинорезистентности. Исследования этих препаратов при раке

яичников продолжают и считаются перспективными.

Ингибиторы HER2/neu

Ингибиторы HER2/neu изучали в нескольких проспективных исследованиях. Одно из самых крупных было посвящено оценке эффективности монотерапии трастузумабом при рецидивах рака яичников [21]. Исследователи провели скрининг больных с рецидивами рака яичников на наличие экспрессии HER2/neu иммуногистохимическим методом. У 837 скринированных больных только в 45 случаях выявлена гиперэкспрессия HER2/neu, что составило 5%. Для участия в исследовании авторы отобрали всех больных с экспрессией 2+ или 3+. Из 95 таких пациенток только 41 соответствовала всем критериям включения, получила лечение трастузумабом, и в дальнейшем их данные были использованы для анализа. Основная часть больных (66%) имели экспрессию 2+. Данные по амплификации не получены. Отмечено лишь 7% объективных эффектов и 39% случаев стабилизации опухолевого процесса в отобранной группе. Эти данные свидетельствуют о том, что для большинства больных трастузумаб не подходит. Факт гиперэкспрессии HER2/neu при использовании иммуногистохимического метода не дает четких показаний к назначению ингибиторов этого рецептора. Однако в последнее время выяснилось, что некоторые муцинозные карциномы яичников имеют амплификацию гена HER2/neu и гиперэкспрессию его белка. Тайваньские исследователи опубликовали результаты своего исследования по оценке статуса HER2/neu в 27 образцах рака яичников, из которых 4 опухоли были муцинозными, остальные – немучинозными. Во всех четырех муцинозных карциномах выявлена амплификация HER2/neu. При этом ни в одной из немучинозных карцином амплификация HER2/neu не выявлена [22].

В наиболее крупном исследовании амплификация HER2/neu отмечена в 6 из 33 (18%) образцов муцинозных карцином яичников [23].

Три пациентки с амплификацией HER2/neu получали трастузумаб. В двух случаях отмечен длительный эффект, в одном случае эффект проследить не удалось.

Недавно опубликованные результаты геномного анализа 50 образцов светлоклеточного рака яичников показали наличие амплификации HER2/neu в 14% случаев [24]. Получается, что при редкой частоте гиперэкспрессии HER2/neu и амплификации его гена в общей группе карцином яичников в подгруппе муцинозных и светлоклеточных карцином этот рецептор встречается значительно чаще. Это делает целесообразным скрининг всех муцинозных и светлоклеточных опухолей яичников на амплификацию гена HER2/neu, тем более что они отличаются устойчивостью к химиотерапии, и результаты их лечения на III–IV стадиях остаются крайне неудовлетворительными. Целесообразность этой тактики уже доказана, а сама тактика освоена при раке желудка, что важно, так как муцинозные опухоли яичников в некоторых аспектах похожи на опухоли желудочно-кишечного тракта.

Сигнальный путь фосфатидилинозитол-3-киназы

Сигнальный путь фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) активирован примерно в 45% случаев серозных карцином с высокой степенью злокачественности, 20–45% эндометриоидных карцином и 50% светлоклеточных карцином [15, 24–26]. Активация данного сигнального пути может быть запущена за счет нарушения работы различных звеньев этой сигнальной цепи, но чаще всего за счет амплификации гена каталитической субъединицы PI3K (PIK3CA), и влечет за собой не только усиление пролиферативной способности клетки, но и развитие резистентности к химиотерапии. Ингибирование сигнального пути, как показывают экспериментальные данные, во-первых, ведет клетку к апоптозу; во-вторых, увеличивает активность цитостатиков; в-третьих, повышает токсичность цитостатических препаратов [27].

Онкология

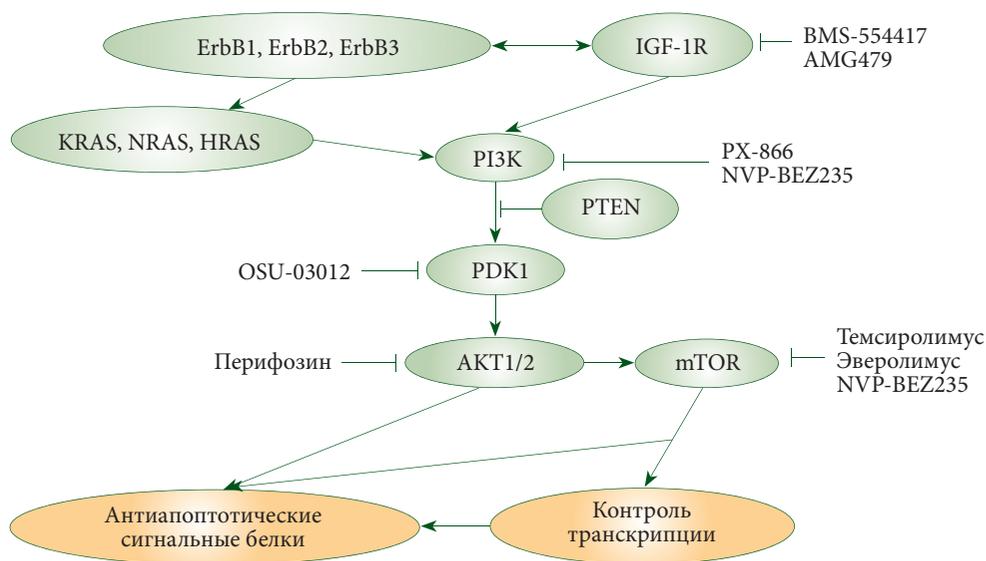


Рис. 7. Ингибиторы PI3K/Акт-сигнального пути

Ингибиторы этого сигнального пути сейчас проходят ранние стадии клинических исследований. На уровне I–II фазы находятся ингибиторы PI3K, АКТ, PDK-1 (рис. 7). Проводятся исследования по применению при раке яичников ингибиторов рецептора инсулиноподобного фактора роста I типа. Ингибиторы mTOR уже продемонстрировали свою эффективность при раке почки, активно изучаются при раке эндометрия. На сегодняшний день слишком мало данных об эффективности m-TOR-ингибиторов при раке яичников

как в монотерапии, так и в комбинации с химиотерапией.

Заключение

В настоящем обзоре мы не претендовали на полное отображение ситуации в доклинических и клинических исследованиях противоопухолевых препаратов при раке яичников. Все перечисленные выше препараты объединяет наличие определенной молекулярной мишени в опухолевой клетке. Крайне важным является доказательство высокой эффективности этих препаратов в тех случаях, когда опухолевые

клетки активно используют белки, на которые действуют эти лекарственные средства. Именно поэтому во всех исследованиях параллельно ведется поиск адекватных биомаркеров эффективности новых препаратов, что становится основной тенденцией в развитии терапии рака яичников.

Большую значимость приобретает гистологическая и молекулярно-биологическая классификация рака яичников, о которой говорилось в начале статьи. В частности, из перечисленных групп препаратов только ингибиторы ангиогенеза могут использоваться при любом гистотипе рака яичников, однако в настоящее время ведутся попытки индивидуализировать их назначение. 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. При этих же гистологических типах должны исследоваться ингибиторы PI3K/Акт-сигнального пути. В свою очередь ингибиторы HER2/neu должны изучаться при муцинозных и светлоклеточных карциномах. Таким образом, на наш взгляд, эта классификация уже сейчас должна лежать в основе индивидуализации лечебных подходов. ☺

Литература

1. Cho K.R. Ovarian cancer update: lessons from morphology, molecules, and mice // Arch. Pathol. Lab. Med. 2009. Vol. 133. № 11. P. 1775–1781.
2. Burger R.A., Brady M.F., Bookman M.A. et al. 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. 2010. Vol. 28. № 18. Suppl. Abstr. LBA1.
3. Perren T., Swart A.M., 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. 2010. Vol. 21. Suppl. 8. P. viii2. Abstr. LBA4.
4. Aghajanian C., Finkler N.J., Rutherford T. et al. 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) // J. Clin. Oncol. 2011. Vol. 29. Suppl. 18. Abstr. LBA5007.
5. Pujade-Lauraine E., Hilpert F., Weber B. et al. AURELIA: a randomized phase III trial evaluating bevacizumab plus chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer // J. Clin. Oncol. 2012. Vol. 30. Suppl. Abstr. LBA5002.
6. Keith B., Simon M. Tumor angiogenesis // The Molecular Basis of Cancer / Ed. by J. Mendelsohn. 3rd ed. Elsevier, 2008. P. 241–251.
7. Matulonis U.A., Berlin S., Ivy P. et al. Cediranib, an oral inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor kinases, is an active drug in recurrent epithelial ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancer // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27. № 33. P. 5601–5606.



8. Karlan B.Y., Oza A.M., Hansen V.L. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study of AMG 386 combined with weekly paclitaxel in patients (pts) with recurrent ovarian carcinoma // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28. № 15. Suppl. Abstr. 5000.
9. Kalli K.R., Oberg A.L., Keeney G.L. et al. Folate receptor alpha as a tumor target in epithelial ovarian cancer // *Gynecol. Oncol.* 2008. Vol. 108. № 3. P. 619–626.
10. Naumann R.W., Coleman R.L., Burger R.A. et al. PRECEDENT: A randomized phase II trial comparing EC145 and pegylated liposomal doxorubicin (PLD) in combination, versus PLD alone, in subjects with platinum-resistant ovarian cancer // *J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 29. № 15. Suppl. Abstr. 5045.
11. Weil M.K., Chen A.P. PARP inhibitor treatment in ovarian and breast cancer // *Curr. Probl. Cancer.* 2011. Vol. 35. № 1. P. 7–50.
12. Audeh M.W., Carmichael J., Penson R.T. et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer: a proof-of-concept trial // *Lancet.* 2010. Vol. 376. № 9737. P. 245–251.
13. Kaye S., Kaufman B., 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.* 2010. Vol. 21. Suppl. 8. P. viii304–viii313. Abstr. 9710.
14. Gelmon K.A., Hirte H.W., 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.* 2010. Vol. 28. № 15. Suppl. Abstr. 3002.
15. *Cancer Genome Atlas Research Network.* Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma // *Nature.* 2011. Vol. 474. № 7353. P. 609–615.
16. 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.
17. Asadollahi R., Hyde C.A., Zhong X.Y. Epigenetics of ovarian cancer: from the lab to the clinic // *Gynecol. Oncol.* 2010. Vol. 118. № 1. P. 81–87.
18. Modesitt S.C., Sill M., Hoffman J.S. et al. 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.* 2008. Vol. 109. № 2. P. 182–186.
19. Manetta A., Blessing J.A., Look K.Y. A phase II study of fazarabine in patients with advanced ovarian cancer. A Gynecologic Oncology Group study // *Am. J. Clin. Oncol.* 1995. Vol. 18. № 2. P. 156–157.
20. Matei D., Shen C., Fang F. et al. A phase II study of decitabine and carboplatin in recurrent platinum (Pt)-resistant ovarian cancer (OC) // *J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 29. Suppl. Abstr. 5011.
21. Bookman M.A., Darcy K.M., Clarke-Pearson D. et al. Evaluation of monoclonal humanized anti-HER2 antibody, trastuzumab, in patients with recurrent or refractory ovarian or primary peritoneal carcinoma with overexpression of HER2: a phase II trial of the Gynecologic Oncology Group // *J. Clin. Oncol.* 2003. Vol. 21. № 2. P. 283–290.
22. Han C.P., Hsu J.D., Yao C.C. et al. HER2 gene amplification in primary mucinous ovarian cancer: a potential therapeutic target // *Histopathology.* 2010. Vol. 57. № 5. P. 763–764.
23. McAlpine J.N., Wiegand K.C., Vang R. et al. HER2 overexpression and amplification is present in a subset of ovarian mucinous carcinomas and can be targeted with trastuzumab therapy // *BMC Cancer.* 2009. Vol. 9. P. 433.
24. Tan D.S., Irvani M., McCluggage W.G. et al. Genomic analysis reveals the molecular heterogeneity of ovarian clear cell carcinomas // *Clin. Cancer. Res.* 2011. Vol. 17. № 6. P. 1521–1534.
25. Wu R., Hendrix-Lucas N., Kuick R. et al. Mouse model of human ovarian endometrioid adenocarcinoma based on somatic defects in the Wnt/beta-catenin and PI3K/Pten signaling pathways // *Cancer Cell.* 2007. Vol. 11. № 4. P. 321–333.
26. Bast R.C. Jr., Hennessy B., Mills G.B. The biology of ovarian cancer: new opportunities for translation // *Nat. Rev. Cancer.* 2009. Vol. 9. № 6. P. 415–428.
27. Mazzeo M., Broggin M. PI3K/AKT/mTOR inhibitors in ovarian cancer // *Curr. Med. Chem.* 2010. Vol. 17. № 36. P. 4433–4447.

Targeted therapy for the treatment of ovarian cancer

I.A. Pokatayev, S.A. Tyulyandin

Federal state budgetary institution 'N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences'

Contact person: Ilya Anatolyevich Pokatayev, pokia@mail.ru

The article addresses current state and future potential of targeted therapy (antiangiogenic agent, inhibitors of folate receptors, PARP, PI3K/Akt signaling pathway, HER2/neo) for different histological and molecular-biological types of ovarian cancer. Efficacy of antiangiogenic agents (most studied bevacizumab) have been demonstrated in all ovarian cancer histotypes. Future investigations are needed for the development of individualized type-specific approaches to treatment of ovarian cancer.

Key words: ovarian cancer, targeted therapy, bevacizumab

ОНКОЛОГИЯ