

Отделение клинической  
фармакологии и  
химиотерапии РОНЦ  
им. Н.Н. Блохина, Москва

# НОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ И КОМБИНАЦИИ В ЛЕЧЕНИИ ОПУХОЛЕЙ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

И.А. Покатаев, С.А. Тюляндин

*В ближайшие годы можно  
рассчитывать на  
внедрение в широкую  
клиническую практику  
новых режимов терапии.*

Прошедший 2014 год дал достаточно оснований для изменения тактики лечения рака яичников и рака шейки матки. Опубликованы результаты исследований, которые явились основанием для регистрации новых лекарственных препаратов для лечения этих нозологий. С другой стороны открылись новые перспективы для применения старых лекарственных препаратов. Новые данные требуют пересмотра существующих клинических рекомендаций и стандартов лечения, а также особого внимания всех специалистов, занятых лечением данных опухолей. Наиболее значимые открытия 2014 года суммированы в настоящем докладе.

## Рак яичников

Стандартом лечения всех гистологических типов рака яичников с 1990-х годов является комбинация производного платины и паклитаксела. По данным исследования GOG-111 комбинация цисплатина с паклитакселом превосходила комбинацию цисплатина с циклофосфаном, которая была стандартом ранее, в отношении продолжительности жизни на 14 месяцев [1]. К сожалению, практически все последующие исследования, посвященные химиотерапии первичного рака яичников, рассматривали все эпителиальные опухоли яичников как одно единое заболевание. На самом деле выводы из этих исследований могут быть экстраполированы лишь на наиболее часто встречающийся серозный гистологический тип высокой степени злокачественности, составляющий, как правило, 60-80% всех эпителиальных опухолей яичников II-IV стадий [1, 2]. Между тем канцерогенез и биология других гистологических типов значительно отличаются от серозного [3], что требует индивидуального подхода к выбору тактики лечения. Даже серозный гистологический тип в настоящее время разделяют по степени злокачественности [3]. Проблема отдельного изучения несерозных гистотипов рака яичников заключается в их относительно редкой встречаемости, что делает затруднительным набор адекватного числа больных. Наконец, в 2014 г. опубликовано первое исследование III фазы, в котором участвовали только больные со светлоклеточным раком яичников [4]. В рамках этого исследования, выполненного Японской Гинекологической Группой, сравнивалась эффективность режима карбоплатина и паклитаксела с режимом цисплатина и иринотекана в первой линии химиотерапии светлоклеточного рака яичников. В исследование включались все стадии заболевания. Результаты исследования показали отсутствие статистически значимых различий как по времени до прогрессирования, так и по продолжительности жизни. Двухлетняя выживаемость без прогрессирования в группе карбоплатина с паклитакселом и в группе цисплатина с иринотеканом составила 77,6% и 73% соответственно ( $p=0,3$ ), двухлетняя общая выживаемость – 87,4% и 85,5% соответственно ( $p=0,5$ ).

Таким образом, данное исследование не смогло доказать более высокую эффективность нового режима химиотерапии, включающего цисплатин и иринотекан. Однако равная эффективность этого режима со стандартным карбоплатином и паклитакселом позволяет перенести его в лечение платиночувствительных рецидивов светлоклеточного рака яичников. Рак яичников является длительно текущим заболеванием, и максимальную пользу получают больные, лечение которых включает наибольшее число эффективных противоопухолевых препаратов, назначенных по поводу рецидивов заболевания [2]. Это подчеркивает важ-

ность исследования JGOG3017 для клинической практики. С нетерпением ожидаются результаты исследования по эффективности химиотерапии оксалиплатином, капецитабином и бевацизумабом при муцинозном гистологическом типе.

В 2014 году американский (FDA) и европейский (EMA) регуляторные органы зарегистрировали олапариб для лечения наследственного BRCA-ассоциированного рака яичников. Олапариб – малая молекула, предназначенная для перорального приема, способная ингибировать фермент PARP, участвующий в репарации азотистых оснований ДНК. Известно, что около 15% карцином яичников изначально имеют наследственный характер, обусловленный мутациями генов BRCA1 или BRCA2. Эти опухоли скрывают дефицит другого механизма репарации ДНК – гомологичной рекомбинации. Опухоли с дефицитом гомологичной рекомбинации становятся гиперзависимыми от репарации азотистых оснований. В результате ингибирования одного из ключевых ферментов репарации азотистых оснований, PARP, эти опухолевые клетки уходят в апоптоз [5].

Две вышеупомянутые организации по-разному интерпретировали результаты клинического изучения олапариба. Поэтому показания к его назначению у них различаются (табл. 1). Единственным показанием к назначению олапариба согласно директиве FDA является лечение рецидивов рака яичников, прогрессирующих после трех и более режимов химиотерапии при условии наличия герминальной мутации BRCA 1 или 2 [6]. Единственным показанием к олапарибу согласно EMA является поддерживающая терапия при платиночувствительном рецидиве высокозлокачественного серозного рака яичников с герминальной или соматической мутацией BRCA 1 или 2 и объективного ответа на платиносодержащую химиотерапию второй линии [7].

Решение FDA основано на результатах исследования II фазы, в котором принимали участие больные с различными солидными опухолями при условии наличия герминальной мутации BRCA [8]. Все больные получали терапию олапарибом в дозе 400 мг 2 раза в сутки внутрь. Согласно опубликованным данным в исследовании приняли участие 193 больных платинорезистентным раком яичников. Больные ранее получили в среднем 4 линии химиотерапии. Объективные эффекты выявлены в 30% случаев. Медиана времени до прогрессирования составила 7 месяцев, медиана продолжительности жизни – 16,6 месяца. Для оценки значимости результатов, полученных в этом нерандомизированном исследовании, полезно

привести данные исследования 12, опубликованного ранее [9]. Популяция больных в исследовании 12 наиболее близка к популяции последнего, регистрационного, исследования. В нем участвовали больные с герминальной мутацией BRCA и прогрессирующим раком яичников в течение 12 месяцев после завершения последней платиносодержащей химиотерапии. Большинство больных получили ранее от двух до четырех линий химиотерапии. Основное отличие данной популяции больных от популяции больных регистрационного исследования состоит в том, что около половины больных имели рецидивы рака яичников с длительностью бесплатинового интервала от 6 до 12 месяцев, т.е. более благоприятный прогноз. Все больные регистрационного исследования имели длительность бесплатинового интервала менее 6 месяцев. Суммарно 97 больных были рандомизированы либо в группу олапариба 200 мг или 400 мг два раза в сутки, либо в группу липосомального доксорубина. Применение стандартной химиотерапии липосомальным доксорубином продемонстрировало 18% объективных эффектов, медиана времени до прогрессирования составила 7,1 месяца [9]. Больные, получавшие олапариб в дозе 400 мг два раза в сутки, имели частоту объективных эффектов 31% и медиану времени до прогрессирования 8,8 месяцев. Отличия по времени до прогрессирования от больных, получавших липосомальный доксорубин, оказались статистически не значимыми ( $p=0,63$ ).

Таким образом, результаты использования олапариба при платинорезистентном раке яичников показали обнадеживающие результаты с высокой частотой объективных эффектов. Однако схожие результаты по времени до прогрессирования при сравнении с липосомальным доксорубином, полученные в ранее опубликованном рандомизированном исследовании II фазы, ставят под сомнение реальное преимущество данного препарата перед стандартной химиотерапией. Для того, чтобы развеять эти сомнения, следует получить результаты исследования III фазы.

Одобрение олапариба EMA основано на результатах рандомизированного исследования II фазы (исследование 19) [10]. В данном исследовании принимали участие больные с платиночувствительными рецидивами высокозлокачественного серозного рака яичников, которые имели объективный эффект после повторной платиносодержащей химиотерапии. Известно, что около 50% высокозлокачественных серозных карцином имеют дефицит системы гомологичной рекомбинации ДНК, т.е.

Таблица 1

## Показания к назначению олапариба при раке яичников

Показания согласно FDA	Показания согласно EMA
Рецидивы рака яичников после 3-х режимов химиотерапии при условии наличия герминальной мутации BRCA	Поддерживающая терапия при платиночувствительном рецидиве высокозлокачественного серозного рака яичников с <b>герминальной</b> или <b>соматической</b> мутацией BRCA 1 или 2 и объективного ответа на платиносодержащую химиотерапию второй линии

так называемый «BRCAness» фенотип [11]. Именно опухоли с таким фенотипом наиболее чувствительны к терапии олапарибом [5]. Сохраняющаяся чувствительность к платине после одной или нескольких линий платиносодержащей химиотерапии, а также наличие объективного эффекта после последней платиносодержащей химиотерапии являются характерными чертами опухолей с дефицитом гомологичной рекомбинации. Поэтому критерии включения в данное исследование максимально обогатили потенциально чувствительную к олапарибу популяцию. Основная идея исследования – подтвердить эффективность олапариба без внедрения биомаркера за счет клинических факторов, предсказывающих его высокую эффективность. 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 больных. Исследование продемонстрировало преимущество группы олапариба в отношении времени до прогрессирования: медиана увеличилась с 4,8 до 8,4 месяца ( $p < 0,0001$ ). Однако продолжительность жизни оказалась одинаковой в обеих группах: медианы составили 29,8 и 27,8 месяцев для группы олапариба и плацебо соответственно ( $p = 0,44$ ) [12].

Отсутствие выигрыша в отношении продолжительности жизни потребовало проведения подгруппового анализа, который заранее не был запланирован. Проведена сравнительная оценка эффективности олапариба в группе больных с наличием герминальной мутации BRCA [12]. Статус BRCA (герминальная мутация и/или мутация в

опухоли) был известен для 254 (96%) из 265 больных, принимавших участие в исследовании. В результате сравнительного анализа больных с мутациями BRCA медиана времени до прогрессирования статистически значимо увеличивалась с 4,3 месяца в группе плацебо до 11,2 месяца в группе олапариба ( $p < 0,0001$ ). В группе больных с диким типом BRCA время до прогрессирования также увеличивалось в группе олапариба, однако разница была менее значительной: медианы 5,5 и 7,4 месяца для группы плацебо и олапариба соответственно ( $p = 0,008$ ). Промежуточный анализ по продолжительности жизни показал, что при наличии мутации BRCA медиана продолжительности жизни увеличивалась с 31,9 до 34,9 месяца, однако различия по-прежнему статистически не значимы ( $p = 0,19$ ).

Чтобы понять, почему драматическое увеличение времени до прогрессирования со снижением риска прогрессирования на 82% приводит к такому скромному выигрышу в продолжительности жизни при рецидивах рака яичников, следует оценить эффективность последующей химиотерапии этих больных (табл. 2). Авторы исследования проанализировали еще две конечные точки – время до первой последующей терапии и время до второй последующей терапии. Отношение рисков при сравнительном анализе времени до первой последующей терапии оказалось выше, чем при сравнении времени до прогрессирования, и составило 0,33 в пользу олапариба. Отношение рисков при сравнительном анализе времени до второй последующей терапии оказалось еще выше и составило 0,44. Разница в отношении рисков между этими конечными точками позволяет предположить, что поте-

Таблица 2  
Результаты подгруппового анализа исследования 19 [12]

Параметр	Медианы, месяцы		Отношение рисков (95% доверительный интервал)	Значение p
	Олапариб	Плацебо		
Время до прогрессирования (все больные), n=265	8,4	4,8	0,35 (0,25-0,49)	<0,0001
Время до прогрессирования (мутация BRCA), n=136	11,2	4,3	0,18 (0,10-0,31)	<0,0001
Время до прогрессирования (Дикий BRCA), n=118	7,4	5,5	0,54 (0,34-0,85)	0,0075
Продолжительность жизни (все больные), n=265	29,8	27,8	0,88 (0,64-1,21)	0,44
Продолжительность жизни (мутация BRCA), n=136	34,9	31,9	0,73 (0,45-1,17)	0,19
Продолжительность жизни (дикий BRCA), n=118	24,5	26,2	0,99 (0,63-1,55)	0,96
Время до первой последующей терапии (все больные), n=265	13,4	6,7	0,40 (0,30–0,52)	<0,0001
Время до первой последующей терапии (мутация BRCA), n=136	15,6	6,2	0,33 (0,22–0,50)	<0,0001
Время до первой последующей терапии (дикий BRCA), n=118	12,9	6,9	0,45 (0,30–0,67)	<0,0001
Время до второй последующей терапии (все больные), n=265	19,1	14,8	0,53 (0,40–0,71)	<0,0001
Время до второй последующей терапии (мутация BRCA), n=136	23,8	15,2	0,44 (0,29–0,67)	0,00013
Время до второй последующей терапии (дикий BRCA), n=118	17,1	14,7	0,64 (0,42–0,96)	0,0033

ря выигрыша в продолжительности жизни после драматического увеличения времени до прогрессирования может быть связана с большей агрессивностью опухоли и/или с меньшей эффективностью последующей химиотерапии у больных, ранее получавших олапариб. Действительно, наличие мутации BRCA означает лучший прогноз и является предиктором большей эффективности ряда цитотоксических препаратов, например, производных платины. Развитие устойчивости к олапарибу может быть вызвано восстановлением функции гомологичной рекомбинации, а это означает более агрессивное течение и развитие устойчивости к последующей химиотерапии.

Таким образом, данные проведенных исследований означают, что только на основании клинических факторов невозможно определить группу больных, которым показан PARP-ингибитор. Единственным утвержденным биомаркером на данный момент является наличие мутации BRCA (герминальной или опухолевой). Однако популяция больных, 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 рака яичников, показали, что герминальные и опухолевые мутации BRCA ответственны лишь за две трети случаев нарушения гомологичной рекомбинации ДНК. Остальные случаи связаны с мутацией, гиперметилированием, делецией или амплификацией генов других белков этой системы: EMSY, комплекса анемии Фанкони, ATM, ATR, RAD51, PTEN и др. (рис.1). Другим важным моментом является пока не доказанное влияние олапариба на продолжительность жизни больных. Поэтому с большим

нетерпением ожидаются результаты крупных исследований SOLO-1 и SOLO-2, которые будут представлены в 2017-18 гг.

Важным событием для практикующих онкологов во всем мире явилось вступление в силу с начала 2014 года нового стадирования злокачественных новообразований яичников FIGO. Изменения в стадировании являются достаточно значительными и имеют непосредственное влияние на тактику лечения больных раком яичников (табл.3). В России пока действует предыдущая классификация рака яичников.

Согласно новой классификации выделяют три IC стадии. Повреждение капсулы опухоли во время операции трактуется как стадия IC1, повреждение капсулы опухоли до операции или разрастания опухолевых клеток на наружной поверхности капсулы означает стадию IC2. Наличие злокачественных клеток в асците или смывах с брюшины означает наличие стадии IC3. Поскольку выживаемость больных при IC1, IC2 и IC3 различается, подобные изменения в классификации подчеркивают важность тщательного проведения всех процедур хирургического стадирования, которые описаны во многих клинических рекомендациях по раку яичников [14].

Существенны изменения в рамках III стадии. В частности, метастатическое поражение забрюшинных лимфоузлов теперь трактуется не как IIIc стадия, а как IIIa1, т.е. как наиболее благоприятный вариант среди всех подстадий внутри III стадии. Более благоприятный прогноз этих больных реализуется за счет выполнения им забрюшинных лимфодиссекций наряду с полным удалением всех видимых проявлений заболевания в полости брюшины. Выделены два подтипа IV стадии за счет выделения в отдельную, IVa, подстадию всех больных с наличием злокачественного плеврита как единственного при-

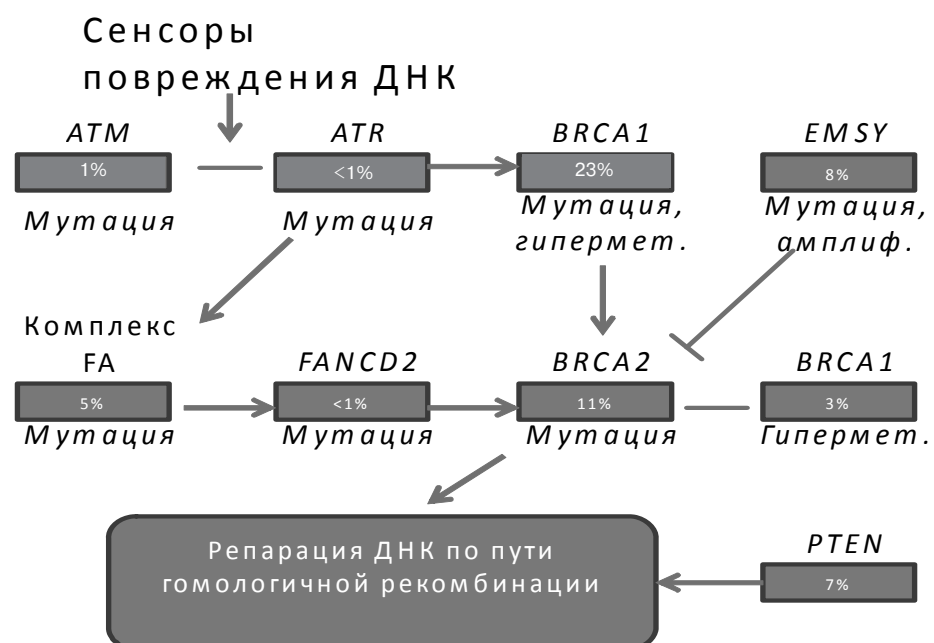


Рис. 1. Нарушения в системе гомологичной рекомбинации ДНК при серозном раке яичников высокой степени злокачественности [11]

знака отдаленного метастазирования. Все больные с другими отдаленными метастазами относятся к стадии IVB. Действительно, у больных с наличием плеврита как единственного очага отдаленного метастазирования можно обсуждать выполнение оптимальной циторедуктивной операции на первом этапе, если опухолевый процесс в брюшной полости позволяет выполнить такую операцию.

Выполнение оптимальной циторедукции меняет прогноз принципиально: по данным немецкого метаанализа продолжительность жизни при выполнении циторедукции без макроскопически определяемой остаточной опухоли увеличивается более чем на 5 лет по сравнению с больными, прооперированными в неоптимальном объеме с остаточной опухолью более 1 см [15]. Выполнение оп-

Таблица 3

Изменения в стадировании рака яичников (FIGO 2014) [13]

Стадия I: болезнь ограничена яичниками			
Старая классификация		Новая классификация	
IA	Опухоль ограничена одним яичником, капсула не повреждена, нет опухолевых разрастаний на поверхности яичника, нет злокачественных клеток в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости	IA	Опухоль ограничена одним яичником, капсула не повреждена, нет опухолевых разрастаний на поверхности яичника, нет злокачественных клеток в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости
IB	Опухоль ограничена двумя яичниками, остальное соответствует IA	IB	Опухоль ограничена двумя яичниками, остальное соответствует IA
IC	Опухоль ограничена одним или двумя яичниками и сопровождается любым из следующих факторов: разрыв капсулы, наличие опухолевых разрастаний на поверхности яичников, наличие злокачественных клеток в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости	IC (опухоль в одном или двух яичниках)	
		IC1	Хирургическое повреждение капсулы
		IC2	Разрастание опухоли на поверхности капсулы или ее повреждение до операции
IC3	Злокачественные клетки в асците или смывах с брюшины		
Стадия II: распространение на другие структуры таза			
IIA	Врастание и/или метастазирование в матку и/или в одну или обе трубы, нет злокачественных клеток в асцитической жидкости или смыве из брюшной полости	IIA	Врастание и/или метастазирование в матку и/или в одну или обе трубы
IIB	Распространение на другие ткани таза, нет злокачественных клеток в асцитической жидкости или смыве из брюшной полости	IIB	Распространение на другие ткани таза
IIC	Распространение в пределах таза с наличием злокачественных клеток в асцитической жидкости или смыве из брюшной полости		
Стадия III: распространение за пределы таза и/или наличие метастазов в регионарных (забрюшинных) лимфоузлах			
IIIA	Микроскопически подтвержденные внутрибрюшинные метастазы за пределами таза	IIIA (микроскопические метастазы по брюшине за пределами таза и/или метастазы в забрюшинных лимфоузлах)	
		IIIA1 Метастазы только в забрюшинных лимфоузлах	
		IIIA1 (i)	Метастазы ≤ 10 мм
		IIIA1 (ii)	Метастазы > 10 мм
IIIA2		Микрометастазы по брюшине ± метастазы в забрюшинных лимфоузлах	
IIIB	Макроскопические внутрибрюшинные метастазы за пределами таза до 2 см включительно в наибольшем измерении	IIIB	Макроскопические внутрибрюшинные метастазы за пределами таза до 2 см включительно в наибольшем измерении ± метастазы в забрюшинных лимфоузлах
IIIC	Внутрибрюшинные метастазы за пределами таза более 2 см в наибольшем измерении и/или метастазы в регионарных лимфатических узлах	IIIC	Внутрибрюшинные метастазы за пределами таза более 2 см в наибольшем измерении ± метастазы в забрюшинных лимфоузлах
Стадия IV: отдаленные метастазы (исключая внутрибрюшинные метастазы)			
IV	Отдаленные метастазы (исключая внутрибрюшинные метастазы)	IVA	Плеврит с наличием злокачественных клеток
		IVB	Другие отдаленные метастазы

тимальной циторедукции при IVB стадии является в большинстве случаев маловероятным событием вне зависимости от выраженности канцероматоза в брюшной полости.

### Рак шейки матки

На сегодняшний день стандартной химиотерапией первой линии метастатического рака шейки матки и рецидивов заболевания после локальных методов лечения является комбинация цисплатина паклитаксела. По итогам исследования GOG240 эта комбинация оказалась немного лучше с точки зрения продолжительности жизни по сравнению с комбинациями цисплатина с винорельбином, топотеканом или гемцитабином [16], при этом различия между экспериментальными комбинациями и комбинацией цисплатина с паклитакселом оказались статистически не значимы.

Основным достижением лечения рака шейки матки в 2014 г. является публикация окончательных результатов исследования GOG240 по оценке эффективности бевацизумаба и регистрации этого препарата FDA. В рамках исследования GOG240 суммарно 452 больных с рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки рандомизировались в одну из четырех групп химиотерапии первой линии: цисплатин+паклитаксел±бевацизумаб или топотекан+паклитаксел±бевацизумаб. Таким образом, исследование отвечало на два вопроса: (1) есть ли польза от добавления бевацизумаба к химиотерапии и (2) мож-

но ли отказаться от цисплатина и использовать бесплатиновые режимы химиотерапии с учетом того, что большинство больных получали цисплатин ранее в качестве радиосенсибилизатора на фоне лучевой терапии, и опухоли могут быть к нему резистентны [17]. Исследование продемонстрировало, что добавление бевацизумаба к химиотерапии приводит к статистически значимому увеличению продолжительности жизни больных: медиана увеличивалась с 13,3 до 17 месяцев за счет добавления бевацизумаба ( $p=0,004$ ). Польза от бевацизумаба не зависела от режима химиотерапии. Примерно равная польза получена при добавлении бевацизумаба к комбинации цисплатина с паклитакселом и к комбинации топотекана с паклитакселом. Сравнительный анализ режимов химиотерапии с бевацизумабом или без него показал, что комбинация на основе цисплатина немного выигрывает по сравнению с бесплатиновой (медианы продолжительности жизни – 15 и 12,5 месяцев соответственно), однако различия статистически не значимы ( $p=0,88$ ). Данная тенденция сохранялась и в случае, если больные ранее получали цисплатин как радиосенсибилизатор при проведении лучевой терапии (табл. 4).

Результаты подгруппового анализа не позволяют выявить подгруппу, больше или меньше выигрывающую от добавления бевацизумаба. Остается неясной польза от бевацизумаба при аденокарциноме шейки матки, поскольку данное исследование включило очень мало таких больных.

Таблица 4  
Результаты подгруппового анализа исследования GOG-0240 [17]

Параметр	Медианы, месяцы	Отношение рисков (95% доверительный интервал)	Значение p
Продолжительность жизни в зависимости от применения бевацизумаба, n=452 <i>Химиотерапия</i> <i>Химиотерапия+ бевацизумаб</i>	13,3 17,0	0,71 (0,54–0,95)	0,004
Продолжительность жизни в группе РС* в зависимости от применения бевацизумаба, n=229 <i>РС</i> <i>РС+бевацизумаб</i>	14,3 17,5	0,68 (0,48-0,97)	0,04
Продолжительность жизни в группе ТР в зависимости от применения бевацизумаба, n=223 <i>ТР</i> <i>ТР+бевацизумаб</i>	12,7 16,2	0,74 (0,53-1,05)	0,09
Продолжительность жизни в зависимости от режима химиотерапии, n=452 <i>РС±бевацизумаб</i> <i>ТР±бевацизумаб</i>	15,0 12,5	1,2 (0,82-1,76)	0,88
Продолжительность жизни в зависимости от режима химиотерапии, если ранее цисплатин не применялся, n=115 <i>РС±бевацизумаб</i> <i>ТР±бевацизумаб</i>	Нет данных	1,35 (0,676-2,688)	p>0,05
Продолжительность жизни в зависимости от режима химиотерапии, если ранее применялся цисплатин, n=337 <i>РС±бевацизумаб</i> <i>ТР±бевацизумаб</i>	Нет данных	1.18 (0.84-1.65)	p>0,05

Примечание: \*РС – паклитаксел + цисплатин, ТР – паклитаксел+топотекан.

Таблица 5

Токсичность химиотерапии в сочетании с бевацизумабом при раке шейки матки (указаны число больных и процент в скобках)

Нежелательное явление	Только химиотерапия (n=219)	Химиотерапия + бевацизумаб (n=220)	Значение p
Желудочно-кишечные явления, исключая свищи (степень $\geq 2$ )	96 (44)	114 (52)	0,10
Свищи (степень $\geq 3$ )			
- ЖКТ	0	7 (3)	0,02
- МПС	1 (<1)	7 (3)	0,12
Всего	1 (<1)	13 (6)	0,002
Гипертензия (степень $\geq 3$ )	4 (2)	54 (25)	<0,001
Протеинурия (степень $\geq 3$ )	0	4 (2)	0,12
Болевой синдром (степень $\geq 3$ )	62 (28)	71 (32)	0,41
Нейтропения (степень $\geq 4$ )	57 (26)	78 (35)	0,04
Фебрильная нейтропения (степень $\geq 3$ )	12 (5)	12 (5)	1,0
Тромбоэмболии (степень $\geq 3$ )	3 (1)	18 (8)	0,001
Кровотечение ЦНС (степень $\geq 3$ )	0	0	
Кровотечение ЖКТ (степень $\geq 3$ )	1 (<1)	4 (2)	0,37
Кровотечение МПС (степень $\geq 3$ )	1 (<1)	6 (3)	0,12

Примечание: ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, МПС – мочеполовая система, ЦНС – центральная нервная система.

Токсичность химиотерапии с бевацизумабом оказалась удовлетворительной (табл. 5). Отмечено статистически значимое увеличение частоты артериальной гипертензии, тромбоэмболических осложнений, а также формирования свищей за счет добавления бевацизумаба. Частота других осложнений, в том числе кровотечений, оказалась сопоставимой.

### Рак тела матки

Тактика лечения наиболее частого злокачественного новообразования в структуре опухолей женской репродуктивной системы – рака тела матки – по итогам 2014 года не претерпела существенных изменений. Показательным является тот факт, что из более 5000 абстрактов, отправленных на ASCO в 2014 г. по раку тела матки, ни один не был отобран оргкомитетом для устного сообщения. Однако выявление наиболее часто активированных сигнальных путей при различных типах рака тела матки дало толчок к изучению целого ряда таргетных препаратов, проходящих в настоящее время I-III фазы клинических испытаний. Глубокое внедрение в динамику изучения новых препаратов, не зарегистрированных регуляторными органами для применения при данной нозологии, не имеет большого практического смысла. Однако один препарат следует упомянуть – это метформин. Многие больные раком тела матки также имеют сопутствующий сахарный диабет 2 типа. Ретроспективный анализ показал, что больные раком эндометрия, получавшие параллельно метформин, имели значительно лучший прогноз, чем другие больные [18]. Изучение меха-

низма действия метформина при раке эндометрия показало, что этот препарат способен ингибировать mTOR, а также увеличивает чувствительность к инсулину, уменьшает глюконеогенез и уменьшает уровень циркулирующего инсулина, что в конечном итоге ответственно за антипролиферативный эффект препарата [19]. В настоящее время проводятся клинические исследования по изучению монотерапии метформином, комбинации метформина с химиотерапией карбоплатином и паклитакселом, а также по изучению применения метформина в рамках поддерживающего лечения. Результаты этих исследований ожидаются с большим нетерпением, поскольку в случае успеха реализуется возможность улучшить результаты лечения больных раком тела матки с минимальными финансовыми затратами и минимальными изменениями токсичности лечения.

В заключение нельзя не отметить, что кроме вышеизложенных достижений в прошедшем году была представлена масса новых и весьма обнадеживающих данных по изучению злокачественных опухолей женской репродуктивной системы. Эти данные значительно обогащают знания о патогенезе и возможностях лечения этих опухолей. Поэтому в ближайшие годы можно рассчитывать на внедрение в широкую клиническую практику новых режимов терапии. Особенно впечатляет, что на этапе изучения противоопухолевой активности находятся давно известные препараты, которые в случае успеха за счет невысокой стоимости могут сразу стать доступными большинству нуждающихся в них больных.

### Список литературы

- McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF. et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. N Engl J Med. // 1996. – Vol. 334, N 1. – P. 1-6.
- Тюляндин С.А., Покатаев И.А., Тюляндина А.С. Лечение распространенного рака яичников: итоги работы отделения клинической фармакологии и химиотерапии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН за 1993-2010 гг. // Вестник Российской Академии медицинских наук. – 2011. – №12. – С. 4-9.

3. Kurman R.J., Shib IM. Pathogenesis of ovarian cancer: lessons from morphology and molecular biology and their clinical implications // Int. J. Gynecol. Pathol. – 2008, Apr. – Vol.27(2). – P.151-60.
4. Okamoto A, Sugiyama T, Hamano T. et al. Randomized phase III trial of paclitaxel/carboplatin (PC) versus cisplatin/irinotecan (CPT-P) as first-line chemotherapy in patients with clear cell carcinoma (CCC) of the ovary: A Japanese Gynecologic Oncology Group (JGOG)/GCIG study // J. Clin. Oncol. – 2014. – Vol.32, N5s (suppl; abstr 5507)
5. Chernikova S, Game J, Brown J. Inhibiting homologous recombination for cancer therapy // Cancer Biology & Therapy. – 2012. – Vol. 13, N2. – P. 61–68.
6. FDA Press Announcements. FDA approves Lynparza to treat advanced ovarian cancer. December 19, 2014. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm427554.htm>.
7. 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\\_smp\\_000744.jsp&mid=WC0b01ac058001d127](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003726/smops/Positive/human_smp_000744.jsp&mid=WC0b01ac058001d127).
8. Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler R. et al. Olaparib Monotherapy in Patients With Advanced Cancer and a Germline BRCA1/2 Mutation // J. Clin. Oncol. – 2015. – Vol. 33, N 3. – P. 244-250.
9. Kaye S, Lubinski J, Matulonis U. et al. Phase II, Open-Label, Randomized, Multicenter Study Comparing the Efficacy and Safety of Olaparib, a Poly (ADP-Ribose) Polymerase Inhibitor, and Pegylated Liposomal Doxorubicin in Patients With BRCA1 or BRCA2 Mutations and Recurrent Ovarian Cancer // J. Clin. Oncol. – 2012. – V. 30. – P. 372-379.
10. Ledermann J, Harter P, Gourley C. et al. Olaparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer // N. Engl. J. Med. – 2012. – Vol. 366. – P. 1382-1392.
11. The Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian Carcinoma // Nature. – 2011. – Vol.474. – P.609-615.
12. 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. // The Lancet Oncology. – 2014. – Vol.15, N8. – P.852–861.
13. Mutch D.G., Prat J. 2014 FIGO staging for ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer // Gynecol Oncol. – 2014. – Vol. 133, N3. – P. 401-404.
14. Тюляндин С.А., Хохлова С.В., Покатаев И.А. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению больных раком яичников / Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей Общества онкологов-химиотерапевтов (RUSSCO) под ред. Моисеенко В.М. – Москва. – 2014. Он-лайн версия: <http://www.rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/08.pdf>
15. Du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E. et al. Role of Surgical Outcome as Prognostic Factor in Advanced Epithelial Ovarian Cancer: A Combined Exploratory Analysis of 3 Prospectively Randomized Phase 3 Multicenter Trials // Cancer. – 2009. – Vol.115, N 6. – P. 1234-1244.
16. Monk B, Sill M, McMeekin D. et al. Phase III Trial of Four Cisplatin-Containing Doublet Combinations in Stage IVB, Recurrent, or Persistent Cervical Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study // J. Clin. Oncol. – 2014. – Vol. 27. – P. 4649-4655.
17. Tewari K, Sill M, Long III H. et al. Improved Survival with Bevacizumab in Advanced Cervical Cancer // N Engl J Med – 2014. – Vol. 370. – P. 734-743.
18. Nevadunsky N.S., Van Arsdale A., Strickler H.D. et al. Metformin use and endometrial cancer survival // Gynecol Oncol. – 2014. – Vol. 132, N 1. – P. 236-240.
19. Cantrell L.A., Zhou C., Mendivil A. et al. Metformin is a potent inhibitor of endometrial cancer cell proliferation—implications for a novel treatment strategy // Gynecol Oncol. – 2010. – Vol. 116, N 1. – P. 92-98.