

Современные принципы эффективной терапии рака яичников

Л.А. Ашрафян, В.И. Киселёв, Е.Л. Муйжнек, Е.В. Герфанова,
И.Б. Антонова, И.Н. Кузнецов, О.И. Алешикова

ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Профсоюзная, 86

Контакты: Евгения Викторовна Герфанова evgeniyagerf@gmail.com

Несмотря на все достижения современной медицины, смертность при раке яичников (РЯ) остается несоизмеримо высокой и удерживает 1-е место среди онкогинекологической патологии. Первопричиной такой неутешительной статистики является отсутствие четкой концепции патогенеза и, как следствие, обоснованной профилактики и методологии ранней диагностики данного заболевания, в связи с чем большую часть своих усилий в повседневной практике врачам-онкологам приходится прикладывать уже на этапе малоэффективной терапии. В результате отмечается высокая доля дальнейшего прогрессирования: число ранних рецидивов РЯ составляет около 30 %, поздних — 60–65 %, большинство из которых проявляют лекарственную устойчивость к последующим курсам химиотерапии. Учитывая столь скромные показатели, становится очевидным стремление онкологов привнести изменения в существующую схему лечения для достижения более существенных результатов. Одним из таких перспективных направлений ввиду новых взглядов на концепцию патогенеза РЯ является применение таргетных препаратов. Тем не менее, учитывая широкое множество задействованных в процессе канцерогенеза сигнальных каскадов и молекул, даже таргетные соединения, если они имеют только одну точку приложения, не всегда позволяют достичь желаемого терапевтического эффекта, а их сочетанное применение высокотоксично.

В этом свете наиболее выгодно выделяются препараты индол-3-карбинола и эпигаллокатехин-3-галлата с практически полным отсутствием побочных реакций и способностью блокировать всевозможные молекулярные мишени на разных уровнях механизма малигнизации. Основываясь на концепции о двух патогенетических вариантах спорадического РЯ (Л.А. Ашрафян, 2009), а также новейших данных молекулярной биологии и эпигенетики, включение в стандартную схему лечения РЯ вышеуказанных препаратов должно способствовать увеличению выживаемости и изменению характера рецидивов на более локализованные формы.

Учитывая вышесказанное, нами было проведено клиническое исследование по изучению эффективности применения препаратов с противоопухолевой активностью на основе индол-3-карбинола и эпигаллокатехин-3-галлата в составе комплексной терапии РЯ. Результаты проведенного клинического исследования свидетельствуют о значительном увеличении выживаемости в группах, получавших указанные препараты, по сравнению с контрольными группами. Кроме того, мультитаргетный эффект индол-3-карбинола и эпигаллокатехин-3-галлата способен эффективно ремоделировать функцию опухолевой стволовой клетки — основного источника рецидивов и метастазов — и может рассматриваться как важное дополнение к существующей стратегии противоопухолевой терапии.

Ключевые слова: рак яичников, опухолевые стволовые клетки, воспаление, индол-3-карбинол, эпигаллокатехин-3-галлат, 3,3'-дииндолилметан, таргетная терапия, канцерогенез, асцит, неоадьювантная химиотерапия, противовоспалительная терапия

DOI: 10.17650/1994-4098-2015-11-2-68-75

Current principles of effective therapy for ovarian cancer

L.A. Ashrafyan, V.I. Kiselev, E.L. Muizhnek, E.V. Gerfanova, I.B. Antonova, I.N. Kuznetsov, O.I. Aleshikova

Russian X-ray Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia; 86 Profsoyuznaya St., Moscow, 117997, Russia

In spite of all of modern medicine's advances, ovarian cancer (OC) mortality remains to be incommensurably high and to hold the lead among gynecological cancers. The initial cause of this deplorable statistics is the absence of a clear concept of the pathogenesis of OC and hence the justified prevention and methodology of early diagnosis of the disease; in this connection, therapy that proves to be ineffective is frequently used by medical oncologists in their daily practice. As a consequence, there is a high proportion of its further progression: the rates of early and late recurrences were about 30 and 60–65 %, respectively; most of which are drug resistant to further chemotherapy cycles. By taking into account these strikingly modest statistics, it becomes apparent that oncologists desire to make changes in the existing treatment regimen to achieve meaningful results. To use target drugs is one of these promising areas owing to new views on the concept of the pathogenesis of OC. Nevertheless, considering a wide variety of the signaling cascades and molecules, which are involved in the process of carcinogenesis, even target compounds, if they have only one point of application, cannot always produce their desirable therapeutic effect and their co-administration is responsible for high toxicity.

In this light, the most effective drugs are indole-3-carbinol and epigallocatechin-3-gallate, which virtually cause no adverse reactions and can block various molecular targets at different levels of the mechanism of malignant transformation. Based on L.A. Ashrafyan's concept of two pathogenetic variants of sporadic OC (2009) and on the recent findings in molecular biology and epigenetics, the incorporation of the above medications into the standard treatment regimen for OC should increase survival rates and change the nature of recurrence by that of more locally advanced forms.

On this basis, a clinical trial was carried out to study the efficiency of using antitumor drugs based on indole-3-carbinol and epigallocatechin-3-gallate as part of combination therapy for OC.

The results of the clinical trial performed are suggestive of considerably higher survival rates in the groups receiving the above drugs than in the control groups. In addition, the multitarget effect of indole-3-carbinol and epigallocatechin-3-gallate can effectively remodel the function of a cancer stem cell, the main source of recurrences and metastases, and may be considered as an important adjunct to the existing strategy of antitumor therapy.

Key words: ovarian cancer, cancer stem cells, inflammation, indole-3-carbinol, epigallocatechin-3-gallate, 3,3'-diindolylmethane, targeted therapy, carcinogenesis, ascites, neoadjuvant chemotherapy, anti-inflammatory therapy

В современной онкогинекологии не существует более широко обсуждаемой темы, чем проблема рака яичников (РЯ). За последнее столетие благодаря развитию научно-технического прогресса врачи и ученые разительно приблизились к пониманию природы рака эндометрия, выделили основные аспекты канцерогенеза рака вульвы и даже получили Нобелевскую премию (Harald zur Hausen, 2008) за открытие вируса папилломы человека, приводящего к раку шейки матки.

В отношении этиопатогенеза РЯ столь значимых результатов достичь не удалось. Прогресс в лечении продолжает ассоциироваться с совершенствованием химиотерапии, таргетной терапии, а также с развитием хирургической техники. Имеющийся же комплекс превентивных мер затрагивает преимущественно высокостимулированных пациентов с наследственной формой РЯ [1]. Поэтому заболеваемость и смертность от данного заболевания, ежегодно увеличиваясь, по-прежнему вносят свой существенный вклад в общемировую статистику злокачественных новообразований.

РЯ в России занимает 3-е место по заболеваемости среди опухолей женской репродуктивной системы после рака шейки и тела матки (7-е место в общей структуре онкологических заболеваний). Смертность же продолжает оставаться несоизмеримо высокой и удерживает 1-е место среди онкогинекологической патологии, с летальностью на первом году жизни 24,3 % и средней 5-летней выживаемостью, едва достигающей 25–45 % [2–5]. Средний возраст больных с впервые установленным диагнозом РЯ составляет 58,7–63 года [2, 6, 7]. Таким образом, все мировое сообщество ежегодно несет невосполнимые потери среди активного населения с мощным жизненным потенциалом.

Вышеуказанные тенденции прослеживаются в большинстве развитых стран Европы и Северной Америки, в регионах же со средним и низким уровнем экономического роста (Африка, Юго-Восточная Азия) показатель заболеваемости на порядок ниже (2,0–9,1 на 100 000 населения). Эти данные свидетельствуют о роли факторов внешней среды (образ жизни, ее продолжительность, характер питания, отсутствие ограничения рождаемости) на этиопатогенетические механизмы развития заболевания помимо генетических особенностей населения [4, 5, 8].

Первопричиной такой неутешительной статистики является и отсутствие четко обоснованной профилактики и методологии ранней диагностики. Широко распространенный протокол в виде комбинации онкомаркера СА-125 и трансвагинального ультразвука не считается высокоэффективным и не может удовлетворять экономическим критериям скрининга [9, 10].

Тем не менее все вышесказанное не может оправдать в полной мере глубокую запущенность данного заболевания, в нашей стране оно выявляется преимущественно на III (40,8 %) и IV (20,3 %) стадиях, в связи с чем большую часть своих основных усилий в повседневной практике врачам-онкологам приходится прикладывать уже на этапе малоэффективной терапии [3].

В настоящее время для терапии больных РЯ применяют следующие методы: хирургический, лекарственный и лучевой, а также их сочетания, объединяя понятиями «комплексное лечение» и «комбинированное лечение». Выбор объема хирургического вмешательства, до- и послеоперационной химиотерапии определяется стадией заболевания и другими клинико-морфологическими прогностическими факторами. Оперативному вмешательству придают первостепенное значение и как самостоятельному методу, и как важнейшему этапу в комплексе лечебных мероприятий. В большинстве случаев проводится экстирпация матки с придатками, удаление большого сальника с последующей полихимиотерапией по схемам РТ, СР и САР (не менее 6 курсов).

Исключение возможно для женщин с высококодифференцированным серозным РЯ IA стадии, желающих сохранить детородную функцию, в этом случае может быть произведена органосохраняющая операция (односторонняя аднексэктомия), адъювантная химиотерапия обычно не проводится [1].

При лечении больных с распространенными стадиями заболевания целью хирургического вмешательства становится удаление максимально возможного объема первичной опухоли и ее метастазов, а химиотерапия может быть использована как перед операцией, так и после нее.

Данный способ является общепризнанным и применяется в онкологических учреждениях по всему миру, все чаще в виде системы специальных протоколов,

суть которых сводится к конкретизации способа лечения для каждого случая заболевания. Тем не менее несмотря на проводимую терапию число ранних рецидивов РЯ составляет около 30 %, поздних – 60–65 %, большинство из которых проявляют лекарственную устойчивость к последующим курсам химиотерапии [11, 12]. Учитывая столь скромные показатели, становится очевидным стремление онкологов привнести изменения в существующую схему лечения для достижения более высоких результатов.

Одним из таких перспективных направлений при РЯ является применение таргетных препаратов. Прорыв в развитии таргетной терапии стал возможен благодаря успехам молекулярной биологии и раскрытию ряда ключевых моментов в развитии злокачественного процесса. Опираясь на новые знания, D. Hanahan и R.A. Weinberg (2000) обозначили 6 основных признаков, наиболее полно характеризующих канцерогенез:

- автономность сигналов роста;
- уклонение от тормозящих рост сигналов;
- подавление апоптоза;
- нелимитированный потенциал репликации;
- «извращенный ангиогенез»;
- способность к инвазии и метастазированию.

Применительно к каждому из перечисленных признаков ведутся разработки и изучаются активно действующие точно направленные соединения [13–15]. Классические противоопухолевые химиопрепараты не относятся к таргетным, хотя и известны антирубцовое действие таксанов, алкилирующий эффект цисплатина, митомидина и ряда других препаратов. Указанные мишени имеют физиологическое значение, они связаны с синтезом ДНК и митотической активностью. Реальные клинические успехи достигнуты в разработке точно направленной терапии в отношении автономии роста опухолевых клеток (трастузумаб) и «извращенного ангиогенеза» (бевацизумаб) [13]. Большинство же перспективных препаратов синтетической природы и сейчас находятся на стадии экспериментальных лабораторных исследований [16].

Среди известных противоопухолевых соединений растительного происхождения с мультитаргетной активностью особого внимания заслуживают пищевые индолы: индол-3-карбинол (I3C), его физиологический метаболит 3,3'-дииндолилметан (DIM) и флавоноид эпигаллокатехин-3-галлат (EGCG), об этом имеется огромное количество публикаций [11, 12, 17–21].

Индолные соединения впервые были выделены из растений семейства крестоцветных (*cruciferous*), к которым относятся все виды кочанной капусты, брюссельская и цветная капуста, брокколи, а эпигаллокатехины содержатся в зеленом чае [22].

Указанные соединения в природных источниках находятся в следовой концентрации и являются очень

нестабильными соединениями с низкой биодоступностью, они быстро разлагаются на свету, окисляются на воздухе и в кислой среде желудка, в связи с чем периодическое употребление в пищу этих продуктов не может оказывать какого-либо выраженного клинического эффекта.

В настоящее время имеется ряд фармацевтических препаратов и биологически активных добавок, в состав которых входят I3C и EGCG, однако, учитывая вышесказанное, возможность терапевтического воздействия некоторых из них ввиду несовершенства лекарственных форм остается весьма спорной.

Именно стабильность и высокая биодоступность соединений I3C и EGCG имели решающее значение в выборе препаратов индинол форто и промисан для нашего исследования клинического эффекта при лечении РЯ.

Доказано, что патологическая клеточная пролиферация в органах женской репродуктивной системы может протекать по эстрогенозависимому и эстрогенонезависимому типам [17, 23]. В первом случае стимулом к усиленной пролиферации, повышающей вероятность спонтанных мутаций и малигнизации гормонозависимых клеток, является эстрогенорцепторный комплекс и нарушение соотношения метаболитических форм: 2-гидрокси- и 16-альфа-гидроксиэстрогена, что увеличивает риск развития таких заболеваний, как рак эндометрия и рак молочной железы. Если патологическая клеточная пролиферация протекает по эстрогенонезависимому пути, включаются сигнальные каскады, стимулируемые полипептидными ростовыми факторами и цитокинами, другими словами, неким провоспалительным стимулом/фактором. В свете последних данных считается, что в основе этиопатогенеза РЯ лежит именно этот механизм [17, 23–25]. Другими словами, при инициации канцерогенеза под влиянием аномального микроокружения вследствие хронического воспаления, на фоне повышения общей генетической нестабильности происходит разбалансировка программ пролиферации и дифференцировки, в том числе стволовых клеток (СК), в результате чего они приобретают способность к неконтролируемому росту, опухолеобразованию и «агрессивный» молекулярно-генетический фенотип, преобразуясь в так называемые опухолевые СК (ОСК) [26].

Овариальные ОСК были обнаружены у больных РЯ в первичных опухолях, вторичных очагах и асците – своеобразной провоспалительной нише, играющей определяющую роль в интраперитонеальной диссеминации. Кроме того, в настоящее время подтверждена их ключевая роль в развитии химиорезистентности и возникновении рецидивов и метастазов [24, 26–28].

Сегодня понятно, что по мере развития злокачественного процесса происходит накопление и реализация огромного числа генетических поломок и эпиге-

нетических модификаций. Для каждой опухоли характерен свой «генный ансамбль», что во многом снижает значимость таргетной терапии в перспективе, учитывая широкое множество задействованных сигнальных каскадов и молекул. В этом свете препараты I3C и EGCG с практически полным отсутствием побочных реакций и способностью блокировать всевозможные молекулярные мишени на разных уровнях канцерогенеза выглядят неким невообразимым «чудом» [29].

Рассмотрим механизм действия I3C и EGCG, принимая во внимание вышеперечисленные молекулярно-генетические свойства злокачественных опухолей.

Автономия сигналов роста и уклонение от тормозящих рост сигналов. «Извращенный ангиогенез»

Один из механизмов противоопухолевого действия I3C заключается во взаимодействии с арилкарбонowymi рецепторами, блокирующем их связывание с канцерогенами — ариловыми углеводородами, которые поступают в организм из окружающей среды, например с продуктами питания (особенно консервированная и копченая пища), а также сигаретным дымом.

Этот образованный лиганд-рецепторный комплекс проникает в ядро и способствует усилению экспрессии CYP1A1 — изоформы цитохрома P450, гидроксилирующей эстрон с образованием 2-гидроксиэстрона. Установлено, что данный метаболит обладает выраженной антипролиферативной активностью [30]. В отсутствие I3C арилкарбоновые рецепторы активируются канцерогенными углеводородами, что способствует экспрессии CYPB1, гидроксилирующей эстрон с образованием 16-альфа-гидроксиэстрона и 4-гидроксиэстрона; 16-альфа-гидроксиэстрон, наоборот, стимулирует клеточный рост и является агонистом эстрогена [23, 31].

В результате многочисленных экспериментальных исследований была также установлена способность I3C блокировать эстрогенонезависимые пути трансдукции внутриклеточных сигналов. I3C, проникая в клетку, препятствует фосфорилированию тирозиновых остатков киназ, что мешает передаче пролиферативных сигналов с поверхности в ядро клетки [32]. Кроме того, он ингибирует нуклеарный фактор каппа-В, который является основным активатором большого числа генов, вовлеченных в пролиферацию и воспаление [33]. Среди них гены, кодирующие рецепторы эпидермального фактора роста, фактор роста кератиноцитов, регуляторы клеточного цикла: белки-циклины и циклинозависимые киназы, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), инсулиноподобный фактор роста и множество других белков [23].

Еще один механизм блокады опухолевого роста, осуществляемый I3C, связан с ингибированием активности циклооксигеназы-2 (COX-2) — основного фер-

мента, участвующего в биосинтезе простагландинов E-2 (PGE₂). COX-2 активируется в ответ на действие провоспалительных цитокинов — фактора некроза опухоли-альфа и его партнера интерлейкина-1. Взаимодействие цитокинов со всеми рецепторами приводит, в частности, к активации синтеза COX-2 и синтезу PGE₂ с последующей транскрипцией VEGF — основного компонента опухолевого неоангиогенеза [23, 34].

Подавление апоптоза

Интересной особенностью I3C является его способность избирательно индуцировать в опухолевых клетках процессы программируемой клеточной гибели — апоптоза. Известно, что транслокация проапоптотического белка Вах из цитоплазмы в митохондрии является критическим событием при развитии митохондриального пути апоптоза. I3C стимулирует этот процесс, что сопровождается снижением митохондриального потенциала, выходом цитохрома из митохондрий, активацией проапоптотических каспаз (3, 9) и собственно наступлением апоптоза. При этом одновременно наблюдается ингибирование антиапоптотических белков: сурвивина, LAP, Bcl-xl, Bcl-2.

По схожему принципу протеосомальной деструкции сурвивина работает такой синтетический таргетный препарат, как флавопиридол (альвоцидид), который изначально изучался в качестве возможного средства борьбы с артритом, а в настоящее время проходит клинические испытания в качестве потенциального лекарства от хронического лимфолейкоза, несмотря на широкий спектр побочных и токсических эффектов [23, 35].

Способность к инвазии и метастазированию. Нелимитированный потенциал репликации

Относительно эпигаллокатехина имеются данные, указывающие на его антиоксидантные свойства, а также способность подавлять ангиогенез и миграционные процессы не менее эффективно, чем I3C.

Установлено, что эпигаллокатехин ингибирует 2 ключевые матриксные металлопротеиназы, именуемые желатиназами А и В. Указанные металлопротеиназы чаще других гиперэкспрессируются при распространенном опухолевом процессе и играют важную роль в преодолении инвазивными опухолевыми клетками барьера базальной мембраны. Относительно точного молекулярного механизма данного процесса единого мнения пока нет. Некоторые авторы полагают, что эпигаллокатехин, легко образующий комплексы с ионами металлов, вызывает хелатирование катиона цинка — кофактора металлопротеиназных реакций. Другие считают, что падение желатиназ вызвано прямым взаимодействием ферментов с эпигаллокатехином. Другой важной внутриклеточной мишенью является урокиназа. Повышенная активность регистрировалась

в опухолевых клетках, а ее ингибирование значительно редуцировало объем опухолевой массы [17, 36].

Таким образом, препараты I3C и EGCG обладают выраженным противоопухолевым действием, снижая вероятность метастатического поражения, подавляя асептическое хроническое воспаление со всеми сопровождающими его биологическими процессами (патологический неоангиогенез, гиперпролиферация, снижение иммунной функции, генетическая нестабильность), а также обладая эпигенетической противоопухолевой активностью [18, 24, 37, 38].

Формируя современную лечебную стратегию при РЯ, мы прежде всего исходили из следующих концептуальных положений:

- РЯ является хроническим заболеванием;
- РЯ является системным заболеванием;
- РЯ сопровождается выраженным воспалением и ангиогенезом, создающим условия для отдаленного метастазирования.

В связи с этим эффективная терапия должна изначально носить преимущественно системный характер, быть длительной, как при любом хроническом заболевании, и, кроме того, одним из обязательных ее компонентов должно стать длительное противовоспалительное лечение [18].

Немаловажным компонентом, дополняющим понимание этиопатогенеза РЯ, послужила концепция о двух патогенетических вариантах спорадического РЯ [17], суть которой состоит в том, что индуцирующей составляющей в развитии спорадического РЯ становится патологическая пролиферация в ходе повреждения покровного эпителия яичников во время овуляции (M.F. Fathalla, 1971). Источником этой пролиферации становятся ОСК. При этом мы имеем два варианта развития событий (рис. 1).

Если покровный эпителий представлен производными мюллерового эпителия, то изначально имеет место относительно локализованный опухолевый процесс в зоне яичников или малого таза, постепенно распространяющийся по брюшной полости (I вариант). Именно при локализованных или относительно локализованных вариантах РЯ можно отметить такое многообразие гистологических типов (эндометриодный, муцинозный, серозный, светлоклеточный рак). Если же покровный эпителий представлен мезотелиальным компонентом, то пролиферативный импульс распространен на весь мезотелий. При этом изначально имеет место обширное опухолевое поле (весь мезотелий брюшной полости, а в ряде случаев и плевральной полости), формируется II вариант РЯ, где заболевание носит системный характер и невозможно зафиксировать начальный этап канцерогенеза в том смысле, который подразумевается для солидных опухолей. В клинической онкогинекологии чаще приходится наблюдать развитие II варианта спорадического РЯ [24, 26].

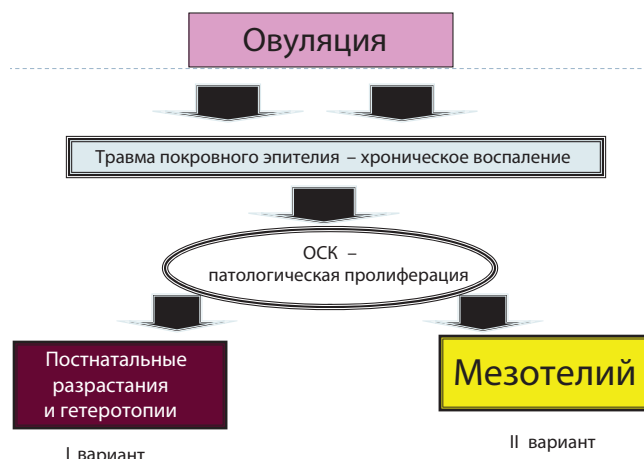


Рис. 1. Патогенетические варианты РЯ

На базе отделения онкогинекологии РНЦРР нами было проведено клиническое исследование по изучению эффективности применения мультитаргетных препаратов с противоопухолевой активностью на основе I3C и EGCG (1 капсула индинола форто содержит 200 мг I3C, 1 капсула промисана – 100 мг I3C и 70 мг EGCG) при включении их в схему стандартного лечения РЯ.

В исследовании принимали участие 164 пациентки с РЯ III–IV стадий, находившиеся на лечении в РНЦРР с 2004 по 2009 г. Средний возраст пациенток составил 55,2 года. Большинство больных (74,4 %) находились в постменопаузальном периоде. Частота асцитных форм РЯ составляла 66,7 % ($n = 109$), безасцитных – 33,3 % ($n = 55$). Эффективность лечения оценивалась по показателю 5-летней выживаемости пациенток.

Критериями включения были верифицированный диагноз первичного РЯ III стадии, отсутствие мутации генов *BRCA1/2*, менопаузальный/постменопаузальный возраст, подписанное информированное согласие. В качестве критериев исключения были приняты положительные тесты на сифилис или вирус иммунодефицита человека, злоупотребление алкоголем, наркотическая или лекарственная зависимость, другие варианты злокачественных опухолей яичников.

После сбора анамнеза и всестороннего предварительного обследования пациентки были рандомизированы на 3 группы, в которых использовался общепринятый при данном варианте РЯ вариант комбинированного лечения, включающий стандартную лекарственную терапию ТР (паклитаксел 175 мг/м² или доцетаксел 100 мг/м² + цисплатин 75–100 мг/м²) или СТ (паклитаксел 175 мг/м² или доцетаксел 100 мг/м² + карбоплатин AUC 5) и хирургическое вмешательство, подразумевающее экстирпацию матки с придатками вместе с субтотальной резекцией большого сальника и максимальным удалением диссеминированных опухолевых очагов. При этом у пациенток 1-й группы ($n = 46$) хирургической опера-

ции предшествовала неоадьювантная химиотерапия (НАХТ) (2–4 курса) с одновременным приемом препарата индинол форто (по 1 капсуле 2 раза в день), который начинался за 1–2 нед до начала НАХТ и продолжался на протяжении всего периода лечения и после его окончания по настоящее время. Во 2-й группе ($n = 76$) схема лечения была аналогичной, с той лишь разницей, что вместо индинола на этапе НАХТ и затем в ходе лечения и после его окончания больные получали препарат промисан (по 2 капсулы 2 раза в день). Пациентки 3-й группы ($n = 42$) после курса НАХТ и последующего оперативного вмешательства получали пролонгированную полихимиотерапию (ПХТ) по следующей схеме: после окончания 6 курсов адьювантной химиотерапии (АХТ) в последующем больные постоянно получали отсроченные курсы ПХТ через каждые 8 нед в течение 3 лет (продолжаются по настоящее время). На протяжении всего периода лечения и далее (вплоть до настоящего времени) пациентки 3-й группы получали препарат промисан по 2 капсулы 2 раза в день. В качестве контрольных были выделены 2 группы больных РЯ III стадии (архивный материал), в схему химиотерапевтического лечения которых не были включены мультитаргетные препараты. Пациентки 1-й контрольной группы ($n = 40$) проходили лечение по стандартной методике: операция + 6 курсов АХТ. Пациентки 2-й контрольной группы ($n = 80$) – по схеме: 2–3 курса НАХТ + операция + 6 курсов АХТ.

Нами было установлено, что 5-летняя выживаемость больных РЯ в 3 исследуемых группах оказалась практически в 2 раза выше, чем в 2 контрольных (рис. 2). Наибольшая эффективность (72,1 %) отмечена в 3-й исследуемой группе больных, принимавших промисан на фоне пролонгированной ПХТ. Примечательно, что показатели выживаемости больных, не проходивших пролонгированную ПХТ, но постоянно на протяжении нескольких лет принимавших индинол форто и промисан, оказались незначительно меньше (65,4 и 62,7 % соответственно). Этот факт говорит о важной роли мультитаргетных препаратов, активные компоненты которых подавляют ключевые механизмы молекулярного патогенеза РЯ: опухоленные ОСК и воспаление. Кроме того, эти препараты осуществляют множественное ингибирование биологических процессов и сигнальных каскадов, опосредующих канцерогенез, таких как гиперпролиферация, патологический ангиогенез, клеточная миграция, инвазия, подавление иммунного ответа, эпигенетическое «умолкание» генов опухолевой защиты.

Принципиально важно, что в отличие от пациенток контрольных групп практически у всех больных, получавших дополнительно к стандартной ПХТ промисан (2-я и 3-я исследуемые группы), рецидивирование было безасцитным и, как правило, носило изолированный характер (рис. 3). Такие рецидивные опухоли достаточно легко удалялись в ходе повторных хирургических вмешательств.

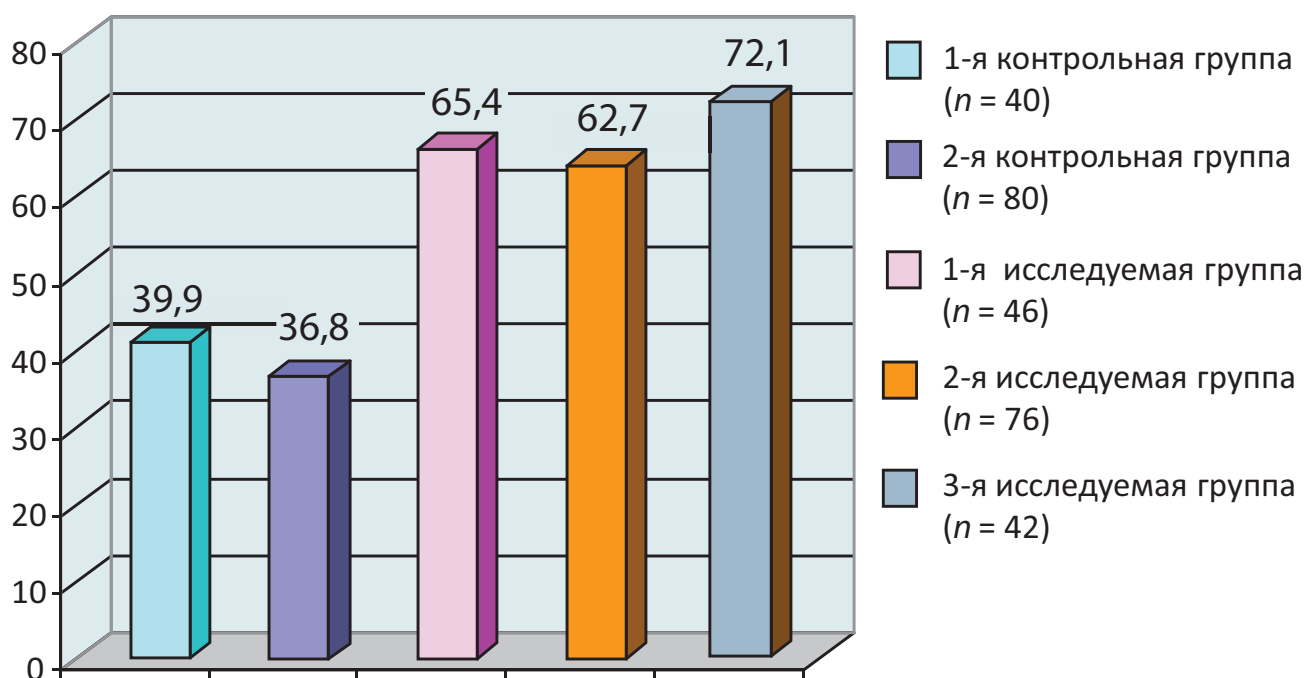


Рис. 2. Новый подход к комбинированному лечению распространенного РЯ (III стадия): результаты пилотного клинического исследования

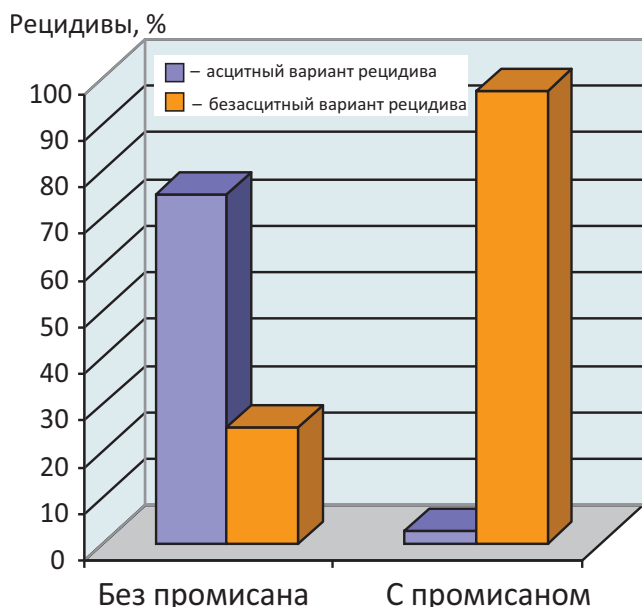


Рис. 3. Варианты и уровень рецидивирования РЯ в группах больных с препаратом промисан (n=118) и без (n=120)

Следует также отметить, что выживаемость пациенток 2-й контрольной группы, прошедших НАХТ, была заметно ниже по сравнению с выживаемостью больных 1-й контрольной группы, не проходивших НАХТ и лечившихся по стандартной схеме: операция + АХТ. Этот факт полностью согласуется с данными литературы [39, 40] и еще раз подтверждает то, что химиотерапевтическое лечение РЯ, не сопровождаемое приемом препаратов, ингибирующих ОСК, приводит к увеличению их количества и туморогенности, увеличению химиорезистентных клонов и, как следствие, к нивелированию положительного терапевтического эффекта от НАХТ.

Представленные результаты — лишь начало очень интересного и, как нам представляется, перспективного пути эффективной терапии не только РЯ. Мультицелевой эффект ИЗС и EGCG способен эффективно ремоделировать функцию ОСК — основного источника рецидивов и метастазов, и рассматривается нами как важное дополнение к существующей стратегии противоопухолевой терапии РЯ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Козаченко В.П. Клиническая онкология. Руководство для врачей. М.: Медицина, 2005. 376 с. [Kozachenko V.P. Clinical oncology. Manual for physicians. Moscow: Meditsina, 2005. 376 p. (In Russ.).]
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). М., 2015. С. 12–3; 16; 19; 136; 143. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2013 (morbidity and mortality rate). Moscow, 2015. Pp. 12–3; 16; 19; 136; 143. (In Russ.).]
3. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. М.: РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2014. С. 15; 158. [Davydov M.I., Axel E.M. Statistics of malignant neoplasms in Russia and CIS countries in 2012. Moscow: RONC im. N.N. Blokhina RAMS, 2014. Pp. 15; 158. (In Russ.).]
4. Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: IARC Cancer Base No. 11 GLOBOCAN 2012 v1.0. Available from: <http://globocan.iarc.fr>.
5. Bray F., Ren J.S., Masuyer E., Ferlay J. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer* 2013; 132(5):1133–45.
6. <http://www.cancer.org/cancer/ovariancancer/detailedguide/ovarian-cancer-survival-rates>.
7. <http://www.cancer.org/cancer/ovariancancer/detailedguide/ovarian-cancer-risk-factors>.
8. Бохман Я.В. Лекции по онкогинекологии. М.: Медицинское информационное агентство, 2007. С. 26. [Bokhman Ya.V. Lectures on oncogynecology. Moscow: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo, 2007. p. 26. (In Russ.).]
9. Герфанова Е.В., Ашрафян Л.А., Антонова И.Б. и др. Скрининг рака яичников: реальность и перспективы. Обзор литературы. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2015;(1):69–75. [Gerfanova E.V., Ashrafyan L.A., Antonova I.B. et al. Ovarian cancer screening: reality and prospects. Review of references. *Oukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy* = Tumors of Female Reproductive System. 2015;(1):69–75. (In Russ.).]
10. Husseinzadeh N. Status of tumor markers in epithelial ovarian cancer has there been any progress? A review. *Gynecol Oncol* 2011; 120(1):152–7.
11. Kandala P.K., Srivastava S.K. DIMming Ovarian Cancer Growth. *Curr Drug Targets* 2012; 13(14):1869–75.
12. Taylor-Harding B., Agadjanian H., Nassanian H. et al. Indole-3-carbinol synergistically sensitizes ovarian cancer cells to bortezomib treatment. *Br J Cancer* 2012; 106(2):333–43.
13. Гарин А.М., Базин И.С. Таргетная терапия солидных опухолей. *Лекарственная противоопухолевая терапия: Альманах*. М., 2010. С. 16–49. [Garin A.M., Bazin I.S. Target therapy of solid tumors. Medicinal anticancer therapy: almanac. Moscow, 2010. Pp. 16–49. (In Russ.).]
14. Weinberg R.A. The biology of cancer. N.-Y.: Garland Science, 2007. 794 p.
15. Hanahan D., Weinberg R.A. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100(1):57–70.
16. Kaye S., Brown R., Gabra H. et al. Emerging therapeutic targets in ovarian cancer. N.-Y.: Springer Science&Business Media, 2011.
17. Ашрафян Л.А., Киселев В.И., Муйжнек Е.Л. Патогенетическая профилактика рака репродуктивных органов. М.: Димитрейд График Групп, 2009. С. 27–45. [Ashrafyan L.A., Kiselyov V.I., Muizhnek E.L. Pathogenic prevention of cancer of reproductive organs. Moscow: Dimitreyd Graphik Grupp, 2009. Pp. 27–45. (In Russ.).]
18. Ашрафян Л.А., Киселев В.И., Муйжнек Е.Л. и др. Рак яичников: концепция патогенеза и принципы терапии. *Онкогинекология. Журнал им. А.П. Герцена* 2015; 3:23–32. [Ashrafyan L.A., Kiselyov V.I., Muizhnek E.L. et al. Ovarian cancer: pathogenesis concept and therapy principles. *Onkoginekologiya. Zhurnal A.P. Gertsena* = Oncogynecology. A.P. Herzen Journal 2015; 4:453. (In Russ.).]
19. Rao S.D., Pagidas K. Epigallocatechin-3-gallate, a natural polyphenol, inhibits cell

- proliferation and induces apoptosis in human ovarian cancer cells. *Anticancer Res* 2010;30(7):2519–23.
20. Spinella F., Rosan L., Di Castro V. et al. Green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate inhibits the endothelin axis and downstream signaling pathways in ovarian carcinoma. *Mol Cancer Ther* 2006;5(6):1483–92.
21. Raj M.H., Abd Elmageed Z.Y., Zhou J. et al. Synergistic action of dietary phyto-antioxidants on survival and proliferation of ovarian cancer cells. *Gynecol Oncol* 2008;110(3):432–8.
22. Lim T.K. *Edible medicinal and non-medicinal plants*. Vol. 7. Flowers. Springer, 2014. Pp. 571–94.
23. Киселев В.И. Описание изобретения к патенту RU2315594 «Антиэстрогенное и антипролиферативное средство для лечения и профилактики заболеваний женской репродуктивной системы». Роспатент, 2006. [Kiselyov V.I. Description of invention to patent RU2315594 “Antiestrogen and anti-proliferative drug for treatment and prevention of diseases of the female reproductive system”. Rospatent, 2006. (In Russ.)].
24. Ашрафян Л.А., Киселев В.И., Муйжнек Е.Л. Систематические ошибки в лечебных подходах к раку яичников. *Практическая онкология* 2014;15(4):186–95. [Ashrafyan L.A., Kiselyov V.I., Muizhnek E.L. Systematic errors in treatment approaches to ovarian cancer. *Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology* 2014;15(4):186–95. (In Russ.)].
25. Rezaei N. *Cancer immunology: cancer immunotherapy for organ-specific tumors*. Springer, 2015. Pp. 413–37.
26. Ашрафян Л.А. Спорадический рак яичников: вероятная модель патогенеза. *Журнал акушерства и женских болезней* 2012;61(4):3–10. [Ashrafyan L.A. Sporadic ovarian cancer: probable pathogenesis model. *Zhurnal akusherstva i zhenskih bolezney = Journal of Obstetrics and Female Diseases* 2012;61(4):3–10. (In Russ.)].
27. Ahmed N., Abubaker K., Findlay J. et al. Cancerous ovarian stem cells: obscure targets for therapy but relevant to chemoresistance. *J Cell Biochem* 2013;114(1):21–34.
28. Foster R., Buckanovich R.J., Rueda B.R. Ovarian cancer stem cells: Working towards the root of stemness. *Cancer Lett* 2013;338(1):147–57.
29. Maruthanila V.L., Poornima J., Mirunalini S. Attenuation of carcinogenesis and the mechanism underlying by the influence of indole-3-carbinol and its metabolite 3,3'-diindolylmethane: a therapeutic marvel. *Adv Pharmacol Sci* 2014;2014:832161.
30. Hong C., Kim H. A., Firestone G.L., Bjeldanes L.F. 3,3'-Diindolyl-methane (DIM) induces a G (1) cell cycle arrest in human breast cancer cells that is accompanied by Sp1-mediated activation of p21 (WAF1/CIP1) expression. *Carcinogenesis* 2002;23(8):1297–305.
31. Smigel K. Breast cancer prevention trial shows major benefit, some risk. *J Natl Cancer Inst* 1998;90(9):647–8.
32. Chinni S.R., Sarkar F.H. Akt inactivation is a key event in indole-3-carbinol-induced apoptosis in PC-3 cells. *Clin Cancer Res* 2002;8(4):1228–36.
33. Brignall M.S. Prevention and treatment of cancer with indole-3-carbinol. *Altem Med Rev* 2001;6(6):580–9.
34. Aggarwal B.B., Ichikawa H. Molecular targets and anticancer potential of indole-3-carbinol and its derivatives. *Cell Cycle* 2005;4(9):1201–15.
35. Powles T.J. Efficacy of tamoxifen as treatment of breast cancer. *Semin Oncol* 1997;24(1 Suppl 1):S1–48–54.
36. Киселев В.И., Муйжнек Е.Л. Описание изобретения к патенту RU2328282 «Фармацевтическая композиция для профилактики метастазов и повышения чувствительности опухолей к химиотерапевтическим препаратам». Роспатент, 2007. [Kiselyov V.I., Muizhnek E.L. Description of invention to patent RU2328282 “Pharmaceutical composition for prevention of metastases and increasing of sensitivity of tumors to chemotherapy drugs”. Rospatent, 2007. (In Russ.)].
37. Yang S.C., Bristow R.E., Armstrong D.K. Early diagnosis and treatment of cancer. *Ovarian Cancer* 2010:234.
38. Kim M.K., Kim K., Han J.H. et al. Modulation of inflammatory signaling pathways by phytochemicals in ovarian cancer. *Genes Nutr* 2011;6(2):109–15.
39. Steffensen K.D., Alvero A.B., Yang Y. et al. Prevalence of epithelial ovarian cancer stem cells correlates with recurrence in early-stage ovarian cancer. *J Oncol* 2011;2011:620523.
40. Tang C., Ang B.T., Pervaiz S. Cancer stem cell: target for anti-cancer therapy. *FASEB J* 2007;21(14):3777–85.