

Изменение стратегии в лечении больных с рецидивами рака яичников По материалам 5-й Международной конференции по гинекологической онкологии, проводимой MD Anderson Cancer Center (Мадрид, Испания, 24–26 февраля 2016 г.)

А.Г. Кедрова

Онкологическое отделение ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»;

Россия, 115682, Москва, Ореховый бульвар, 28;

кафедра акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 125371, Москва, Волоколамское шоссе, 91

Контакты: Анна Генриховна Кедрова kedrova.anna@gmail.com

В статье освещены основные направления развития европейской онкологической помощи больным злокачественными опухолями яичников. Обсуждены главные вопросы, рассмотренные на 5-й конференции по гинекологической онкологии «Выстраивание противоракового лечения в эру персонализированной терапии», проводимой MD Anderson Cancer Center.

Ключевые слова: злокачественные новообразования яичников, химиотерапия, рецидивы

DOI: 10.17650/1994-4098-2016-12-1-68-72

Altered strategy in the treatment of patients with recurrent ovarian cancer. According to the proceedings of the 5th International Conference on Gynecologic Oncology hosted by the MD Anderson Cancer Center (Madrid, Spain, 24–26 February 2016)

A.G. Kedrova

*Department of Oncology, Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Cares and Medical Technologies,
Federal Biomedical Agency of Russia; 28 Orekhovyy Boulevard, Moscow, 115682, Russia;*

*Department of Obstetrics and Gynecology, Institute for Advanced Training, Federal Biomedical Agency of Russia;
91 Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125371, Russia*

The paper highlights main areas in the development of European oncology care to patients with malignant ovarian neoplasms. It discusses the major issues considered at the 5th Annual Meeting of Oncologists on Arrangement of Anticancer Therapy into the Era of Personalized Therapy hosted by the MD Anderson Cancer Center.

Key words: malignant ovarian neoplasms, chemotherapy, recurrences

Традиционный сбор европейских онкологов, гинекологов, морфологов, анестезиологов, иницируемый ведущим мировым онкологическим центром — MD Anderson Cancer Center, в этом году был посвящен проблеме онкогинекологических больных и носил название «Выстраивание противоракового лечения в эру персонализированной терапии». С опорой на фундаментальные постулаты морфологии и новую классификацию Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [1] были рассмотрены клинические и молекулярно-генетические аспекты терапии гинекологических опухолей, их прогностическая ценность и выбор индивидуального решения в зависимости

от пути канцерогенеза. В первый день под председательством профессоров Л. Чивы и А. Гонзалез-Марти были обсуждены дискуссионные вопросы лечения больных раком яичников (РЯ). В выступлении Д. Гершенсона «Адаптация к новой терапии опухолей яичников: от химиотерапии до инноваций» были освещены современные тенденции в лечении 2 типов серозных аденокарцином яичников и неэпителиальных новообразований придатков матки. Проблемы терапии рецидивов стромальных опухолей яичников были показаны на примере работ Е. Бартан, М. Бради, Л. Джин, Э. Филдс, Дж. Браун. В выступлении подчеркивалось, что имеются хорошие отдаленные результа-

ты 5-летней выживаемости пациенток с неэпителиальными опухолями яичников, но результативность лечения больных с рецидивами злокачественных новообразований яичников остается низкой, при этом альтернативные схемы с таксанами не всегда дают ожидаемый положительный эффект [2], а возможности лучевой терапии часто ограничены из-за массивной опухоли, расположенной забрюшинно. В связи с этим поиск новых лекарственных комбинаций для смены схемы ВЕР, применяемой более 20 лет, является актуальной проблемой на ближайшие 3–5 лет, так же как и изучение роли гормональных препаратов в лечении женщин с рецидивами гранулезоклеточных опухолей. Обзорный анализ предварительных результатов исследований GOG 0187, GOG 0264, GOG 0251, RT1508 показал, что паклитаксел в монорежиме не имеет преимуществ перед схемой ВЕР, а комбинированную терапию карбоплатином и паклитакселом можно применять во 2-й линии лечения; также перспективными оказались антиангиогенная терапия (бевацизумаб) и гормональная поддержка (энзалутамид), но их изучение должно быть продолжено [3–5].

Первый интерес к бевацизумабу появился вследствие накопления фактических данных о роли ангиогенеза в опухолях яичников, а также благодаря хорошим результатам, полученным в MD Anderson Cancer Center. Кроме того, накапливались данные о положительных ответах на гормональную терапию у больных с прогрессированием опухолей стромы полового тяжа, например, зафиксирована стабилизация болезни на медроксипрогестерона ацетате, агонистах гонадотропин-рилизинг-гормона, лейпролида ацетате, ингибиторах ароматазы [6]. В связи с этим продолжено изучение нового активного антиандрогена – энзалутамида. В дальнейшем успехи лечения больных злокачественными новообразованиями яичников будут связаны с лучшим пониманием молекулярного канцерогенеза стромальных опухолей и с изучением генетических мутаций [7]. Сегодня обнаружены 2 гена: *FOXL2* и *DICER1*, влияющие на патогенез гранулезоклеточных опухолей, однако клинического значения эти находки пока не имеют. Миссенс-мутация с.402С>G (р.С134W) гена *FOXL2*, изменяющая транскрипционный фактор, была определена в большинстве образцов гранулезоклеточной опухоли взрослого типа [8], а соматические миссенс-мутации гена *DICER1* влияют на эндорибонуклеазу с доменом РНКазы IIIb, который разрезает нити микроРНК. Интересно, что потеря функции *DICER1* происходит не полностью, блокируется лишь 1 домен, но его изменения могут увеличивать онкогенные мутации уже в процессе канцерогенеза. Уровни экспрессии *DICER1* имеют глобальные эффекты на биогенез микроРНК, и снижение экспрессии гена коррелирует с плохим исходом при многих видах рака [9].

Дальнейший экскурс в особенности злокачественных эпителиальных опухолей показал разные взгляды клиницистов на современное объединение типов РЯ в 2 группы: агрессивные (серозные карциномы высокой степени злокачественности – high grade serous cancer, HGSC; 8461/3 по классификации ВОЗ) и медленно-растущие формы опухолей (серозные карциномы низкой степени злокачественности – low grade serous cancer, LGSC; 8460/3 по классификации ВОЗ). Часто LGSC сравнивают в группе вместе с муцинозными, светлоклеточными и эндометриоидными типами РЯ, но они имеют совершенно разные клинические прогнозы (табл. 1), что, на мой взгляд, требует их отдельного анализа. Основные особенности форм РЯ, малочувствительных к стандартным режимам химиотерапии, приведены в табл. 1.

Из 3 типов РЯ, представленных в табл. 1, сложной морфологической диагностикой характеризуются муцинозные аденокарциномы, при которых в 29 % наблюдений диагноз в процессе лечения пересматривают с первичной опухоли на метастатическое поражение или светлоклеточный тип рака. Для серозного РЯ принятие бинарной системы классификации стало большим шагом вперед, так как она позволяет подбирать и изучать новые схемы лечения в зависимости от пути канцерогенеза. Так, например, при серозном РЯ низкой степени злокачественности митогенактивируемый протеинкиназный путь имеет основную доминанту в патогенезе, что связано с частыми мутациями гена *KRAS* (40 %), большей экспрессией рецепторов эстрогена/прогестерона, *PAX-2* и *IGF-1*; при этом характерна низкая частота мутаций генов *BRAF* (5 %) и *p53*, что позволяет надеяться на успех ингибиторов MEK, которые уже продемонстрировали многообещающую активность для женщин с рецидивирующими LGSC [10]. Интересно, что прогноз для больных LGSC оказался хуже, если заболевание развивалось в возрасте до 35 лет [11].

В продолжение разговора о трудностях дифференциальной диагностики были приведены примеры общих черт и различий между LGSC и серозной пролиферативной атипичной цистаденомой (старый термин – пограничная серозная цистаденокарцинома). Серозная пролиферативная атипичная цистаденома, как серозный тип, может проявлять различную степень микрососочковой архитектоники > 5 мм, при этом инфильтративный рост в виде изолированных атипичных скоплений эозинофильных клеток не должен превышать глубину в 5 мм, при более глубоком поражении целесообразно классифицировать опухоль как LGSC. «Импланты» эпителиального или десмопластического типов – эктопированные, экстраяичниковые тканевые участки опухоли, наблюдаемые в 20 % случаев при серозных атипичных пролиферативных цистаденомах, – могут иметь только неинвазивный характер, так как при наличии признаков инвазии целесообразно классифицировать опухоль как LGSC [1]. В отличие от LGSC,

Таблица 1. Особенности РЯ, малочувствительного к химиотерапии

Характеристика	Тип РЯ		
	светлоклеточная аденокарцинома, 8310/3	LGSC, 8460/3	муцинозная аденокарцинома, 8480/3
Частота среди всех случаев РЯ, %	5–8	5–7	10–12
Стадия I–II, %	67	10	61
Стадия III–IV, %	33	90	39
Биология и мутации генов	Агрессивные, PI3K/AKT/mTOR, PTEN+, экспрессия IL-6, потеря BAF250a (ARID1A)	Индолентные, митогенактивируемый протеинкиназный сигнальный путь канцерогенеза, KRAS (G12V) +, BRAF+/-, IGF-1-путь (pAkt), ER+/-	Агрессивные, KRAS+, HER-2+/-
Химиорезистентность к платине и таксанам	Да	Да	Да
Прогноз при I–II стадиях	Сравним с HGSC; относительный риск (ОР) 0,87	Хороший, могут быть отсроченные рецидивы	Сравним с HGSC; ОР 0,87
Прогноз при III–IV стадиях	Медиана общей выживаемости 21 мес; хуже, чем при HGSC; ОР 2,2	Медиана безрецидивной выживаемости 28,1 мес, общей выживаемости – 101,7 мес; лучше, чем при HGSC; ОР 0,59	Медиана общей выживаемости 15 мес; хуже, чем при HGSC; ОР 2,7
Исследуемые новые препараты	Бевацизумаб, афлиберцепт, PX-478, эверолимус, темсилолимус, силтуксимаб, руксолитиниб, сунитиниб, селуметиниб, кабозантиниб, дазатиниб, блокатор рецепторов PD1 и PD-L1	Бевацизумаб, эверолимус, темсилолимус, траметиниб, траметиниб + олапариб, летрозол/анастрозол, фазлодекс, селуметиниб, пимасертиб, AZD 6244 для KRAS+	Бевацизумаб, афлиберцепт, AMG386, трастузумаб (HER-2/неу), селуметиниб, траметиниб, дазатиниб (Src)
Основные клинические исследования	GOG 0268 (mTOR), GOG 0254 (VEGF), GOG 0283 (BAF250a – ARID1A), GY-001 (MET), GOG RTM 0907	GOG 0239, GOG 0281, NCT01849874, NCT01936363, RTM 1313	GOG 0241, GOG 3017

Примечание. GOG 0254 – сунитиниб для лечения персистирующего или рецидивного светлоклеточного РЯ; GOG RTM 0907 – карбоплатин + паклитаксел ± сунитиниб при светлоклеточном РЯ; GOG 0241 – карбоплатин/паклитаксел ± бевацизумаб в сравнении с оксалиплатин/капецитабин ± бевацизумаб; GOG 0239 – лечение рецидивов LGSC с применением AZD 6244 (ингибитора MEK).

имеющих преимущественные мутации в гене *KRAS*, в серозных атипичных пролиферативных цистаденомах доминируют синхронные мутации генов *KRAS* и *BRAF*; возможно, именно этот факт улучшает прогноз для пограничных опухолей в сравнении с LGSC. Что касается светлоклеточного, эндометриоидного, муцинозного и серозно-муцинозного (эндоцервикального) типов пограничных опухолей, то для них введен общий термин «атипичная пролиферативная опухоль» с указанием подтипа [1].

Предметом обсуждения стал еще один редкий и агрессивный подтип РЯ – мелкоклеточная карцинома гиперкальцемического типа, отличающаяся интенсивной экспрессией WT1 и виментина. Несмотря на то, что этот тип выделен еще в 1982 г., диагностика таких опухолей крайне редка. Это связано с тем, что их часто расценивают как низкодифференцированные опухоли, особенно у молодых женщин. Гистогенез таких образований еще изучают; на сегодня понятно, что они часто поражают один яичник, состоят из мел-

ких эпителиальных клеток, имеющих листовое плотно-упакованное расположение, с включением фолликулоподобных структур. Иммуногистохимически характеризуются: высокой экспрессией p53, WT1, HE4, виментина, реагируют на кальцитонин более чем 20-кратным увеличением уровня циклического аденозинмонофосфата, при этом не проявляют активности к синаптофизину, S100 и ингибину. Клинически такие опухоли малочувствительны к стандартной химиотерапии, а в эксперименте хорошо ответили на действие онколитических вирусов везикулярного стоматита и вируса коровьей оспы JX-594. В представленной работе Д. Калегаро-Филхо собрано 47 наблюдений пациенток с мелкоклеточной опухолью яичника и гиперкальциемией, которые в большинстве случаев имели опухолевую мутацию гена *SMARCA4*. Результаты 5-летней выживаемости не превысили 10 % [12]. Оценивая принятие новой классификации опухолей женской репродуктивной системы, изданной

в 2014 г., все эксперты отметили ее значимость в век персонализированной медицины, основанной на знании молекулярных основ патогенеза болезни. Рассматривая перспективы применения новых схем лечения с таргетными препаратами, продемонстрировали примеры клинического значения знаний об особенностях опухолей даже в рамках одного морфотипа. Так, углубленный анализ исследования ICON7 с переоценкой пациентов в зависимости от чувствительности к схеме карбоплатин/паклитаксел/бевацизумаб показал, что больные, включенные в протокол, имели крайне гетерогенный статус опухоли, особенно по иммунным характеристикам. При этом иммуногенная группа имела лучшие общие результаты лечения, но добавление бевацизумаба к стандартной терапии ухудшало безрецидивную выживаемость. Такое противоречие, возможно, было связано с подавлением ангиогенной активности иммунокомпетентными клетками опухолевого окружения, так как в иммуносупрессорной группе эффект бевацизумаба был выше ожидаемого и улучшил безрецидивную выживаемость на 5,1 мес [13]. Два крупных исследования OCEANS (Ovarian Cancer Study Comparing Efficacy and Safety of Chemotherapy and Anti-Angiogenic Therapy in Platinum-Sensitive Recurrent Disease) и AURELIA (Avastin Use in Platinum-Resistant Epithelial Ovarian Cancer) по лечению больных с рецидивами РЯ, к сожалению, основывались на старом критерии платиночувствительности, а не на молекулярных особенностях опухоли. Однако оба протокола продемонстрировали преимущество присоединения бевацизумаба как к схеме карбоплатин/гемцитабин, так и к одному из препаратов: липосомальный доксорубин/топотекан/еженедельный паклитаксел. Антиангиогенный препарат следующего поколения афлиберцепт, с более низкой молекулярной массой, но с высоким родством к рецепторам сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFR1 и VEGFR2), показал хорошие результаты в комбинации с доцетакселом у больных с асцитными формами рецидивов РЯ, однако медиану общей выживаемости он не продлил. Новый препарат нинтеданиб, являю-

щийся ингибитором ангиогенеза на нескольких уровнях: сосудистый эндотелиальный фактор роста, фактор роста фибробластов и тромбоцитарный фактор роста, позволил увеличить безрецидивную выживаемость, но из-за токсичности был применим у ограниченного контингента больных. Также его комбинация с карбоплатином и паклитакселом в 1-й линии лечения незначительно увеличила безрецидивную выживаемость. Три исследования – TRINOVA-1, -2, -3 – показали эффективность нового препарата тробаниба с ангиогенной нейтрализующей способностью, блокирующего связывание ангиопоэтинов-1 и -2 с рецептором Tie-2. Следующий препарат – пазопаниб, многофункциональный тирозин, нацеленный на VEGFR-1, -2 и -3, рецептор тромбоцитарного фактора роста (PDGFR) (PDGFR α и PDGFR β), рецептор фактора роста фибробластов (FGFR), С-комплект, а также на иммунологические мишени, такие как колониестимулирующий фактор 1 и IL-2. С учетом его многофункциональности он может показать преимущества как в 1-й линии лечения, так и в поддерживающей терапии, в продленном адьювантном режиме и в метростомной терапии с циклофосфаном. Пока его применение увеличило медиану безрецидивной выживаемости почти в 2 раза. Сунитиниб и сорафениб, 2 мультитирозинкиназных ингибитора (VEGFR, PDGFR и Raf), не показали впечатляющих результатов, поэтому новые протоколы нацелены на изучение их роли в совместном комбинированном применении и в качестве поддерживающей терапии. В целом новые препараты стараются «подбираться» к опухолям яичников, малочувствительным к стандартной терапии, с учетом наличия в них нескольких мутаций: KRAS, BRAF, ERBB2, PTEN, CTNNB1, PIK3CA, ARID1A и PPP2R1A (см. табл. 1).

Для лечения больных HGSC, характеризующихся наличием мутации в генах TP53, BRCA1 и высокой геномной нестабильностью, уже применяют ингибиторы поли(АДФ-рибоза)полимеразы (poly(ADP-ribose) polymerase, PARP), показавшие эффективность у больных с нарушениями восстановления молекул ДНК.

Таблица 2. Ингибиторы PARP

Ингибитор PARP	Способ введения	Фаза клинических исследований	Производитель
Олапариб (AZD2281, KU-0059436)	Перорально	I–III	AstraZeneca
Велипариб (ABT888)	Перорально	I–III	Abbott
Рукапариб (AG014699, AG14447, PF-0136738)	Внутривенно и перорально	I–III	Clovis Oncology, Pfizer
Нирапариб (MK4827)	Перорально	I–III	Tesaro/Merck
Талазопариб (BMN673)	Перорально	I, II	BioMarin



Заключительный слайд доклада проф. Э. Пужад-Люрена, посвященного лечебной тактике у больных рецидивами РЯ. Pt – платина, Tax – таксаны

Так, при наличии мутаций гена *BRCA1* разрывы двухцепочечной ДНК «ремонтуют» путем гомологичного концевого соединения, что приводит к ошибкам, вызывая дальнейшую геномную нестабильность и про-

грессирование болезни. Применение ингибиторов PARP (табл. 2) приводит к «синтетической летальности», и препарат олапариб, как наиболее изученный из группы, показал свою эффективность у пациенток с врожденными мутациями генов *BRCA*. Механизм действия ингибиторов молекул PARP состоит из 2 фаз: каталитическое ингибирование «ремонта» односпиральных разрывов ДНК и создание цитотоксических комплексов PARP–ДНК [14].

В заключительном докладе проф. Э. Пужад-Люрена из Франции, посвященном лечебной тактике у больных рецидивами РЯ, была обоснована новая концепция терапии таких пациенток. На первый план выдвинуты базовые основы определения рецидивной опухоли яичников по степени чувствительности к препаратам платины, так как сегодня любая пациентка с рецидивирующей опухолью яичников может получить преимущество при присоединении таргетной терапии. Это прежде всего препарат бевацизумаб, а при выявлении мутации *BRCA1* – олапариб. Заключительный слайд (см. рисунок) позволяет задуматься над новой концепцией лечения больных рецидивами РЯ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. WHO classification of tumours of female reproductive organs. Ed. by R.J. Kurman. 2014.
2. Burton E.R., Brady M., Homesley H.D. et al. A phase II study of paclitaxel for the treatment of ovarian stromal tumors: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 2016;140(1):48–52.
3. Homesley H.D. GOG 0187: A Phase II Study of Paclitaxel for Ovarian Stromal Tumors as First Line or Second Line Therapy.
4. Sharad Ghamand GOG 0264: A Randomized Phase II Trial of Paclitaxel and Carboplatin vs. Bleomycin, Etoposide, and Cisplatin for Newly Diagnosed Advanced State and Recurrent Chemo-naive Sex Cord-Stromal Tumors of the Ovary. *Cancer* 2014;120(3):344–51.
5. Lilian Gien. RT1508: A phase II evaluation of enzalutamide (inhibition of CYP17) for recurrent sex cord-stromal ovarian tumors.
6. Lamm W., Schiefer A., Nöbauer I.M. et al. Aromatase inhibitor therapy as effective rescue in a patient with tamoxifen-refractory metastatic granulosa cell tumor of the ovary. *J Clin Oncol* 2016;34(5):e31–3.
7. van Meurs H.S., Schuit E., Horlings H.M. et al. Development and internal validation of a prognostic model to predict recurrence free survival in patients with adult granulosa cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 2014;134(3):498–504.
8. Chiang S., Staats P.N., Senz J. et al. FOXL2 mutation is absent in uterine tumors resembling ovarian sex cord tumors. *Am J Surg Pathol* 2015;39(5):618–23.
9. Heravi-Moussavi A., Anglesio M., Cheng S.W. et al. Recurrent somatic DICER1 mutations in nonepithelial ovarian cancers. *N Engl J Med* 2012;366(3):234–42.
10. Gershenson D.M. The life and times of low-grade serous carcinoma of the ovary. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2013.
11. Gershenson D.M., Bodurka D.C., Lu K.H. et al. Impact of Age and Primary Disease Site on Outcome in Women With Low-Grade Serous Carcinoma of the Ovary or Peritoneum: Results of a Large Single-Institution Registry of a Rare Tumor. *J Clin Oncol* 2015;33(24):2675–82.
12. Callegaro-Filho D., Gershenson D.M., Nick A.M. et al. Small cell carcinoma of the ovary-hypercalcemic type (SCCOHT): A review of 47 patients. *Gynecol Oncol* 2016;140(1):53–7.
13. Gourley C., McCavigan A., Perren T. et al. Molecular subgroup of high-grade serous ovarian cancer (HGSOC) as a predictor of outcome following bevacizumab. Presented at: 2014 ASCO Annual Meeting; May 30–June 3, 2014; Chicago, Illinois. Abstr. 5502.
14. Murai J., Huang S.Y., Das B.B. et al. Trapping of PARP1 and PARP2 by clinical PARP inhibitors. *Cancer Res* 2012;72(21):5588–99.
15. 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;376(9737):245–51.