

ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ РАКА ЯИЧНИКОВ

Айгуль Рафисовна Савинова^{1*}, Ильгиз Габдуллович Гатауллин^{1,2}¹Республиканский онкологический диспансер, г. Казань, Россия;²Казанская государственная медицинская академия, г. Казань, Россия

Поступила 10.12.2015; принята в печать 12.01.2016.

Реферат

DOI: 10.17750/KMJ2016-388

Цель обзора — краткое изложение современных взглядов на этиопатогенез и лечение рака яичников, а также поиск путей для более персонализированного подхода к ведению пациенток с данным онкологическим заболеванием. Несмотря на ограниченное количество пациенток, участвующих в клинических исследованиях рака яичников, всё же в области его диагностики и лечения очевидны результаты постепенной эволюции. Исследования этиопатогенеза привели к лучшему пониманию механизмов возникновения рака яичников, в то время как эволюция в области лечения ознаменовалась комбинированием вторичных циторедуктивных операций с наиболее эффективными химиотерапевтическими препаратами и биологическими агентами. Введение биомаркёров, в частности CA125 (от англ. cancer antigen 125 — раковый антиген 125), в алгоритм диагностики как первичного, так и рецидивирующего рака яичников открыло новые горизонты для применения эффективных методов лечения на самых ранних стадиях заболевания. Тем не менее, в ставшем знаковым исследовании G.J. Rustin и соавт. не была выявлена статистически значимая разница в безрецидивной и общей выживаемости между пациентками с немедленной терапией рецидивирующего рака яичников на основании только повышенного уровня CA125 и пациентками, у которых химиотерапевтическое лечение было начато после манифестации клинических симптомов. Проведение клинических исследований на малых когортах пациенток с определёнными гистотипами рака яичников поможет отобрать те или иные эффективные комбинации химиопрепаратов и/или биологических агентов, назначенных не только внутривенным, но и внутривентральным путём, и тем самым обеспечит индивидуальный подход к лечению этого заболевания.

Ключевые слова: рак яичников, комбинированное лечение рака яичников, вторичные циторедуктивные операции, CA125, персонализация лечения.

PERSONALIZED APPROACH TO THE OVARIAN CANCER TREATMENT

A.R. Savinova¹, I.G. Gataullin^{1,2}¹Tatarstan Regional Clinical Cancer Center, Kazan, Russia;²Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia

The aim of the review is to summarize the modern views on etiopathogenesis and treatment of ovarian cancer, as well as to search for ways for a more personalized approach to the management of patients with this oncological disease. Despite the limited number of patients participating in clinical trials of ovarian cancer, there are obvious results of gradual evolution in its diagnosis and treatment. Studies of etiopathogenesis led to a better understanding of the ovarian cancer genesis mechanisms, whereas evolution in treatment was marked by combination of secondary cytoreductive surgery with the most effective chemotherapeutic drugs and biological agents. The introduction of biomarkers, particularly CA125 (cancer antigen 125), in the diagnostic algorithm for both primary and recurrent ovarian cancer has opened up new horizons for the application of effective methods of treatment at the disease earliest stages. However, in the landmark study of G.J. Rustin et al. there was no a statistically significant difference in disease-free and overall survival among female patients with immediate treatment of recurrent ovarian cancer based only on elevated CA125 and female patients in whom chemotherapy was initiated after the clinical symptoms manifestation. Conducting clinical trials in small cohorts of patients with certain ovarian cancer histotype will help to select one or another effective combination of chemotherapy and/or biological agents administered not only intravenously, but also intraperitoneally, and thereby provide the personalized approach to the treatment of this disease.

Keywords: ovarian cancer, combination therapy of ovarian cancer, secondary cytoreductive surgery, CA125, treatment personalization.

Введение. Эпителиальный рак яичников, с одной стороны, не очень часто встречающееся, а с другой стороны, и не особенно редкое заболевание. К примеру, пожизненный риск заболевания раком яичников актуален для 1 из 70 женщин в постменопаузе (старше 50 лет). В 2010 г. в США раком яичников заболели 21 880 женщин, а умерли 13 850 [19]. Что касается России, в 2010 г. от рака яичников умерли 7800 женщин. Максимальная доля умерших попала на возрастную категорию 40–54 года [1].

Благодаря комбинированию циторедуктивных операций и химиотерапии удалось повысить 5-летнюю выживаемость с 37% в 1974–1976 гг. до 46% в 1999–2005 гг. [18].

Цель данного обзора — краткое изложение

современных взглядов на этиопатогенез и лечение рака яичников, а также поиск путей для более индивидуального подхода к ведению пациенток с данным онкологическим заболеванием.

Биологические характеристики рака яичников. В результате проведения многочисленных исследований в области биологии рака яичников удалось пролить свет на его некоторые этиопатогенетические особенности. В прошлом предполагали, что рак яичников развивается вследствие мутаций в клетках, выстилающих поверхность яичников, или эпителиальных клетках, выстилающих субсерозные внутривентральные кисты. Недавние исследования показали, что гистологически идентичные раковые опухоли могут возникать как в области эндометрия, так и на брюшной поверхности фимбрий или фаллопиевых труб [4].

Фаллопиева труба, в частности, играет важную роль при развитии наследственных форм рака яичников. Во время овуляции фимбрии покрывают яичники для облегчения прохождения яйцеклетки в фаллопиеву трубу, где она может оплодотвориться перед попаданием в матку. Мутантный TP53, который определяется в фимбриях, в основном ассоциирован, как с раком *in situ*, так и с инвазивными серозными опухолями.

До 80% случаев семейного рака яичников, которые возникают у носителей мутаций BRCA1/2, вероятно, возникает в области фаллопиевой трубы. Это указывает на то обстоятельство, что в большинстве случаев заболевание первично возникает из области брюшной полости и, скорее всего, имплантируется в область яичников или покрывает последние, но не возникает из них [10, 17, 23]. Также предполагают, что значительное количество спорадических случаев высококодифференцированного серозного рака яичника тоже возникает из области фаллопиевой трубы [23].

Как и другие эпителиальные опухоли, рак яичников может метастазировать лимфогенно и гематогенно, причём с увеличением количества женщин, демонстрирующих хорошую выживаемость на отдалённых сроках, увеличивается количество пациенток с метастазами рака яичников в лёгких и головном мозге, что было бы редкой находкой несколько десятилетий назад. Всё же чаще всего рак яичников метастазирует через париетальную и висцеральную брюшину, на поверхности которой имплантируются раковые клетки, образуя цепочки из маленьких нежных узелков [6].

Когда мы говорим о биологии рака яичников, нельзя не упоминать о пациентках с наследственными формами заболевания: 10–15% случаев рака яичников имеет наследственную природу и в большинстве случаев ассоциировано с мутациями BRCA1 и BRCA2. Очень редко рак яичников развивается у пациенток с синдромом Ли–Фраумени, у которых отмечают герминативные мутации p53. Оставшиеся 85–90% случаев рака яичников бывают спорадическими, факторы риска которых включают возраст старше 40 лет и наличие в анамнезе персистирующей овуляции [4]. Любопытно, но одним из «хорошо охраняемых секретов» в гинекологическом сообществе является тот факт, что пероральный приём противозачаточных препаратов в течение, как минимум, 5 лет уменьшает риск развития рака яичников на 50% [20].

Что касается гистотипа, предполагают, что рак яичников развивается из уплощённых эпителиальных клеток, трансформирующихся в серозный, муцинозный, эндометриоидный и светлоклеточный гистотипы, напоминающие слизистую оболочку фаллопиевых труб, внутришеечного канала, эндометрия и влагалища соответственно.

Если во время нормального гинекологического развития гены НОХА поочередно подвергаются экспрессии в области фаллопиевой трубы (НОХА9), эндометрия (НОХА10) и эндоцервикса (НОХА11), то искусственно генерированная экспрессия генов НОХА9, НОХА10 и НОХА11 в

частично трансформированных эпителиальных клетках на поверхности яичников приводит к развитию раковых клеток с серозными, эндометриоидными или муцинозными гистотипами соответственно.

Гистотип играет очень важную роль в персонализированном подходе к лечению рака яичников, потому что серозные, муцинозные, эндометриоидные и светлоклеточные карциномы — различные нозологические единицы со своими генетическими аномалиями, профилями генной экспрессии и чувствительностью к химиотерапии.

В связи с тем, что преобладают серозные и недифференцированные формы рака яичников, эти два гистотипа доминируют в клинических исследованиях, но, очевидно, настало время для проведения отдельных клинических исследований, где различные терапевтические агенты были бы нацелены на конкретные молекулярные аномалии, присущие каждому гистотипу рака яичников [4].

И, наконец, разговор о биологических характеристиках рака яичников был бы неполным без обсуждения степени дифференцирования опухоли (Grade). Возможно, самое важное различие для ведения больных раком яичников — различие между высоко- и низкодифференцированными формами серозных карцином.

Низкодифференцированные карциномы чаще всего выявляются на ранней стадии, характеризуются медленным ростом и в основном резистентны (но не рефрактерны) к платиновым препаратам в качестве первой линии, а также чаще сопровождаются мутациями Ras, инактивирующими мутациями PTEN и экспрессией рецептора инсулиноподобного фактора роста.

Высокодифференцированные серозные карциномы, которые составляют приблизительно 90% всех случаев серозного рака яичников, в основном выявляются на поздних стадиях, бывают более агрессивными и более чувствительными к платиновым препаратам. Почти во всех случаях высококодифференцированные виды рака сопровождаются мутациями в TP53 [20].

Таким образом, даже при кратком перечислении биологических детерминант рака яичников становится очевидно, насколько variabelны эти характеристики для определённых подтипов опухоли и насколько это открывает просторы для разработки методов лечения с учётом генетического варианта опухоли.

Циторедуктивные операции. Хирургическое лечение рака яичников было основано на той теории, что удаление по возможности большего количества раковых клеток будет полезным для пациентки, даже при невозможности полной резекции. Эта теория подтверждалась данными некоторых ретроспективных исследований, указывающих, что размер опухолевых узлов после первичной циторедуктивной операции коррелирует с прогнозом. С другой стороны, до настоящего времени было сложно организовать проспективные рандомизированные исследования

относительно одномоментных циторедуктивных операций, а исследования отсроченных циторедукций содержат противоречивые результаты. Всё же большинство исследователей сходятся во мнении, что чем выше опыт и хирургические навыки оперирующей бригады онкогинекологов, тем успешнее результаты лечения в плане выживаемости [7, 11–12, 25].

Комбинированное химиотерапевтическое лечение рака яичников. Несмотря на то обстоятельство, что рак яичников — химиочувствительное заболевание, он очень редко поддается полному излечению только при помощи химиотерапии. В то же время следует упомянуть, что схемы комбинированной химиотерапии значительно улучшились в течение последних нескольких десятилетий, в частности благодаря проведению эмпирических исследований, в результате которых новые лекарственные препараты были введены в клиническую практику.

В 60–70-х годах прошлого столетия было доказано, что отдельные алкилирующие агенты связаны с 20–30% частотой ответа, при этом полный ответ регистрировали лишь у нескольких пациентов [6, 16]. С открытием платиновых препаратов частота ответа при химиотерапии увеличилась до 70%, и значительное количество женщин преодолели 5-летний рубеж выживаемости [27].

В последующих исследованиях платиновые препараты комбинировали с паклитакселом, при этом с помощью эмпирических комбинаций были отобраны препараты, которые при максимально переносимых дозах обладали наименьшими побочными эффектами и позволяли элиминировать раковые клетки, резистентные к отдельным агентам. При комбинировании платиновых препаратов и таксанов по сравнению с лечением только цисплатином, циклофосфамидом или теми же платиновыми препаратами было отмечено улучшение безрецидивной и общей выживаемости и при первичном, и при рецидивирующем раке яичников [27].

Также было доказано, что карбоплатин в качестве единого агента сопряжён с меньшей частотой невропатий и меньшим эметогенным эффектом по сравнению с цисплатином [8]. При комбинировании карбоплатина с паклитакселом частота невропатий ниже, а частота миелотоксичности выше, чем при комбинировании карбоплатина с доцетакселом [27].

В ряду препаратов, приводящих к регрессии эпителиального рака яичников, следует упомянуть пегилированный липосомальный доксорубин, гемцитабин и топотекан, каждый из которых комбинируют с паклитакселом и/или карбоплатином, составляя комбинации из двух-трёх препаратов.

Эффективность этих комбинаций оценивали в нескольких исследованиях, в частности в исследовании Гинекологической онкологической группы ГОГ №182 (ICON5), где изучали пять групп пациентов с различными дуплетными или триплетными схемами [9]. В результате исследо-

вания были сделаны выводы, что добавление других препаратов к карбоплатину или паклитакселу не улучшает безрецидивную и общую выживаемость. Многие считают, что исследование ГОГ №182 должно стать поворотной точкой в ведении пациенток с раком яичников именно там, где практикующие врачи прекращают лечить «среднестатистического» онкологического пациента и начинают применять эмпирические комбинации активных препаратов в надежде на улучшение результатов лечения.

Некоторые авторы считают, что будущее за исследованиями на малых выборках из специально отобранных больных, у которых возможно сочетание лекарств и биологических агентов, направленных на специфические биологические аномалии в некоторых видах раковых опухолей [5]. Отправной точкой для этих исследований может служить забор опухолевой ткани во время циторедуктивной операции, но оценка ответа на препарат в динамике станет возможной только при регулярном заборе свежих биоптатов, чтобы выяснить схему воздействия препарата на каждый уровень сигнального пути внутри опухоли.

Переориентация клинических исследований со стороны крупномасштабных в сторону «индивидуальных» больных раком яичников может оказаться важным шагом в персонализации лечения этого заболевания [2].

Внутрибрюшная терапия. Одним из значительных шагов к улучшению результатов лечения больных раком яичников стало внутрибрюшное назначение химиотерапии. Уже было доказано, что внутрибрюшное введение химиопрепаратов больным раком яичников более эффективно по сравнению с внутривенным [15, 18, 22, 28, 31–33]. Однако внутрибрюшная химиотерапия подходит только для больных, которым была выполнена оптимальная циторедукция, и в ситуациях, когда химиотерапия будет в состоянии пенетрировать в маленькие опухолевые узелки.

У пациенток с раком яичников при внутрибрюшном введении химиопрепаратов было выявлено существенное фармакологическое преимущество с 10-кратным увеличением концентрации лекарства в области опухолевого ложа и улучшением выживаемости до 16 мес — по сравнению с пациентками, которым препараты вводили внутривенно [3].

Несмотря на эти явные преимущества, внутрибрюшная химиотерапия ещё не стала популярной процедурой, скорее всего, потому что исследования с достаточной доказательной силой ещё не завершены. Внутрибрюшная терапия неудобна в проведении и часто плохо переносится, но современные данные свидетельствуют о том, что мы должны обеспечивать доступ к внутрибрюшной химиотерапии для большего количества людей с оптимальной циторедукцией. В будущем геномный анализ первичных раковых препаратов поможет выявить больных, которым внутрибрюшная терапия принесет максимальную пользу [26].

Рецидив рака яичников. У большинства пациенток с раком яичников возникает рецидив заболевания. Если период безрецидивной выживаемости составляет более 6 мес, повторное лечение с химиотерапией на основе карбоплатина даёт частоту ответа 30–50% [5]. Для лечения рецидивирующего рака яичников уже была исследована эффективность схем пегилированным липосомальным доксорубицином, топотеканом, гемцитабином, винорелбином, эпозидом, гексаметилмеламином и бевацизумабом в качестве единого агента. В результате было выявлено, что частота ответа составляет всего 15–30% [8].

Некоторые комбинации препаратов доказали свою большую эффективность, чем отдельные агенты для платинум-чувствительных опухолей. В исследовании ICON4 при сочетании карбоплатина и паклитаксела наблюдали более длительный период безрецидивной и общей выживаемости по сравнению только с карбоплатином. Сочетания карбоплатина и гемцитабина или пегилированного липосомального доксорубицина и трабектедина улучшили безрецидивную, но не общую выживаемость, по сравнению только с карбоплатином или только с пегилированным липосомальным доксорубицином [11].

Несмотря на тот факт, что в настоящее время предложено огромное количество агентов в качестве «эффективных» биомаркёров для мониторинга рака яичников, особенно его рецидивов, ни один из них не соответствует критерию «идеальный биомаркёр». Во-первых, «идеальный биомаркёр» для диагностики рака яичников должен обладать не только высокой чувствительностью, но и, что ещё важнее, высокой специфичностью, потому что уточняющая диагностика в настоящее время включает абдоминальную операцию [2]. Во-вторых, так называемое время прогрессирования заболевания (lead time), то есть время, которое проходит от выявления изменений уровня биомаркёра до развития клинически явных симптомов заболевания, должно составить минимум 1 год, чтобы можно было влиять на прогноз заболевания.

Далеко не идеальным, но всё же самым эффективным из всех предложенных биомаркёров служит СА125, который в настоящее время применяют преимущественно для выявления рецидивов рака яичников. Двукратное увеличение содержания СА125 по сравнению с нормальными значениями позволяет определить рак яичников у 70% пациенток, причём время прогрессирования заболевания составляет 3–4,8 мес. Увеличенные уровни СА125 также помогают отобрать женщин с раком яичников, которым показаны дорогостоящие инструментальные обследования для выявления возможных рецидивов [4, 30].

В течение последнего десятилетия исследования показали, что увеличение концентрации СА125 в пределах нормальных границ может со специфичностью до 94% определить вероятность рецидива в среднем за 6 мес (от 2,8 до 17 мес) до появления клинически явного заболевания [27].

Однако не следует забывать, что ценность раннего выявления рецидива любого типа раковых заболеваний зависит от эффективности проведённой терапии.

К примеру, при пузырьном заносе существует парадигма, когда определение хорионического гонадотропина человека, крайне чувствительно и специфично биомаркёра данного заболевания, позволяет диагностировать рецидив заболевания, которое в подавляющем большинстве случаев излечивают при помощи химиотерапии. Однако при рецидиве рака яичников дело обстоит иначе. Несмотря на раннее выявление рецидивов, существующие комбинации химиотерапевтических препаратов не дают возможности излечивать заболевание, но, по мнению некоторых исследователей, могут продлить общую и безрецидивную выживаемость [25].

В клинической практике у больных с полным клиническим ответом, нормальными значениями СА125 и нормальными результатами стандартных инструментальных исследований в дальнейшем каждые 3 мес проверяют уровень СА125 на основании того предположения, что если вовремя выявить возможный рецидив, то заболевание с малым объёмом будет реагировать на химиотерапию лучше.

Одно из последних рандомизированных исследований, в котором сравнивали группу пациенток, получивших немедленное лечение по поводу двукратного увеличения уровня СА125, и группу больных, получивших лечение после манифестации симптомов, изменило ценность раннего определения рецидива рака яичников [27]. Несмотря на то обстоятельство, что повышение концентрации СА125 позволило выявить рецидив заболевания за 4,8 мес до появления клинически явных признаков, при раннем начале лечения не было улучшения показателей выживаемости.

К сожалению, исследование проводили целых 9 лет, и в течение этого времени стандарты для применения СА125 [22–23, 26] и лечения рецидивирующего заболевания подверглись значительным изменениям [6]. С технической точки зрения, исследуемые группы не были стратифицированы в зависимости от выполнения циторедуктивной операции — одного из важнейших прогностических факторов. В исследовании также не указывалось, были ли пациентки рестадированы после проведения компьютерной томографии по окончании химиотерапии. Немаловажен и тот факт, что режим лечения выбирали отдельные врачи, участвующие в данном исследовании.

Несмотря на результаты ICON4, ставшие известными уже во время проведения данного исследования [20], приблизительно 66% пациенток не получили терапию паклитакселом, а 25% получили после месячного интервала или вообще не получили никакого лечения. В итоге только 25% больных были обеспечены лечением, которое на самом деле могло увеличить выживаемость. Только 7% пациенток была выполнена вторичная циторедуктивная операция — хирургическое вмешательство, которое сопряжено с улучшением вы-

живаемости и лучшими результатами при малом объеме опухоли. В последующем, многие пациентки не получили лечения на должном уровне, которое бы основывалось на современных стандартах. На основании этих данных авторы сделали вывод, что раннее начало субоптимальной терапии не является эффективным в плане общей и безрецидивной выживаемости [21].

Несмотря на наличие двух проспективных исследований, изучающих роль циторедуктивных операций, эффективность данных операций в основном оценивают на основании ретроспективных исследований [4, 35]. N.D. Fleming, I. Cass, C.S. Walsh и соавт. в 2011 г. опубликовали результаты лечения 74 больных, которым была выполнена вторичная циторедуктивная операция: на оптимальном уровне (<0,5 см) — у 41, на субоптимальном — у 33 пациенток. Оптимальная циторедукция была связана с более длительной безрецидивной выживаемостью (19 мес по сравнению с 12 мес), а также с более длительной общей выживаемостью (47 мес по сравнению с 23 мес, $p < 0,0001$).

Пациенток с оптимальной циторедукцией оперировали намного раньше, после определения двукратного повышения концентрации СА125 по отношению к базовым уровням — в отличие от пациенток с субоптимальной циторедукцией (5,3 нед по сравнению 16,4 нед). Задержка терапии на каждую неделю на 3% увеличивала вероятность субоптимальности проведенной терапии [14].

Вопрос регулярного мониторингования СА125 следует обсуждать индивидуально с каждой пациенткой. Некоторые больные могут не хотеть дополнительной агрессивной терапии, стремиться избегать тревожности, связанной с регулярным мониторингом. Другие могут предпочесть регулярные проверки, чтобы увеличить свои шансы при помощи вторичной циторедуктивной операции, а также пробовать новые схемы и стандарты лечения, которые теоретически могут улучшить выживаемость.

В целом женщина с раком яичников после клинической манифестации рецидива в среднем живет 12–18 мес. Мало количество этих женщин живут более 10 лет благодаря индивидуальному ответу на многие препараты в отдельности или в сочетании. Обычно необходимо 2–3 мес для оценки эффективности каждого из 7 доступных агентов против рака яичников по отдельности [4].

Исследование G.J. Rustin и соавт. всё же подчёркивает необходимость проведения более эффективной терапии. В настоящее время для лечения раковых заболеваний разработано более 400 новых препаратов, различные комбинации которых могут быть изучены в клинических исследованиях для лечения рецидива рака яичников. Пассивное ожидание симптоматического рецидива может значительно сократить количество пациенток, которые могли бы и хотели бы участвовать в клинических исследованиях [29].

Персонализация лечения рака яичников на основании результатов клинических иссле-

дований. В течение последних трех десятилетий наше понимание рака яичников на молекулярном и клеточном уровне развивалось экспоненциально. Несмотря на это, лечение пациенток с раком яичников улучшилось только линейно.

Основные старания практикующих врачей и исследователей направлены на то, чтобы клинический прогресс больше соответствовал лабораторному прогрессу. Для этого, во-первых, необходимо иметь возможность выявления в клинической практике нарушений на молекулярном уровне, на которые могут быть нацелены те или иные лекарственные препараты. Во-вторых, необходимо совершенствование прогностических моделей и биомаркёров. В-третьих, нужно разработать новые эффективные терапевтические агенты в лабораториях и академических онкологических центрах.

Применение этих новых агентов на практике должно сопровождаться дизайном и проведением продуманных на высочайшем уровне исследований, которые включают биопсии, регулярный мониторинг и инструментальные исследования, для улучшения планирования следующего шага в сторону клинической практики.

В последнее время таргетная терапия под контролем биомаркёров имела существенное влияние также при лечении других форм рака. Трастузумаб (герцептин) улучшил ответ на химиотерапию и увеличил выживаемость у онкологических больных, у которых в раковых клетках наблюдались амплификация и оверэкспрессия рецептора HER2 [10]. Иматиниб улучшил выживаемость не только при хроническом миелогенном лейкозе с транслокацией BCR-Abl [13], но также при опухолях желудочно-кишечного тракта с мутациями c-KIT [10]. Мутации в экзонах 19 и 21 рецептора эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor — EGFR) позволили прогнозировать улучшение выживаемости на отдалённых сроках при лечении рака лёгких эрлотинибом [24].

Недавние результаты исследования I фазы, проводимого в Онкологическом центре MD Anderson, указывают, что подбор лекарств в зависимости от мутаций, на которые они нацелены, поможет увеличить частоту ответа, безрецидивный интервал и выживаемость в целом [34]. Подобная тактика может быть также с успехом применена у пациенток с раком яичников.

Заключение. Прогресс в области диагностики и лечения рака яичников, скорее всего, носит постепенный, поэтапный характер — в отличие от экспоненциального роста клинических исследований. Возможно, будущее стоит за клиническими исследованиями на малых когортах пациенток с раком яичников, с определёнными формами заболеваний, для которых могут быть отобраны те или иные эффективные комбинации химиопрепаратов и/или биологических агентов, назначенных не только внутривенным, но внутривенным путём.

Также нарастание доказательной базы отно-

сительно вторичных циторедуктивных операций позволит при малых объемах заболевания положительно влиять на выживаемость специально отобранных больных. Применение результатов подобных исследований поможет реализовать индивидуальный подход к ведению пациенток как с первичным, так и с рецидивирующим раком яичников на практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований женской половой сферы. *Онкогинекология*. 2012; (1): 18–23. [Aksel E.M. Statistics of malignant tumors of female reproductive system. *Onkoginekologiya*. 2012; (1): 18–23. (In Russ.)]
2. Anderson G.L. Ovarian cancer biomarker screening: still too early to tell. *Women's Health*. 2010; 6 (4): 487–490.
3. Armstrong D.K., Bundy B., Wenzel L. et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *New Engl. J. Med.* 2006; 354: 34–43.
4. Bast R.C.Jr. Molecular approaches to personalizing management of ovarian cancer. *Ann. Oncol.* 2011; 22 (suppl. 8): viii5–viii15.
5. Bast R.C.Jr. Commentary: CA125 and the detection of recurrent ovarian cancer: a reasonably accurate biomarker for a difficult disease. *Cancer*. 2010; 116: 2850–2853.
6. Berek J.S., Friedlander M.L., Bast R.C.Jr. Ovarian cancer. In: *Holland-free cancer medicine*. Ed. Hong W.K., Bast R.C.Jr., Hait W. et al. 8th edition. Shelton. 2010; 1344–1375.
7. Bhat R.A., Chia Y.N., Lim Y.K. et al. Survival impact of secondary cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer in an Asian population. *Oman Med. J.* 2015; 30 (5): 344–352.
8. Bookman M., Brady M.F., McGuire W.P. et al. Evaluation of new platinum-based treatment regimens in advanced-stage ovarian cancer: a phase III trial of the Gynecologic Cancer InterGroup. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 1419–1425.
9. Brown P.O., Palmer C. The preclinical natural history of serous ovarian cancer: defining the target for early detection. *PLOS Med.* 2009; 6 (7): E10000114.
10. Callahan R., Hurvitz S. Human epidermal growth factor receptor-2-positive breast cancer: current management of early, advanced, and recurrent disease. *Curr. Opinion Obstet. Gynecol.* 2011; 23: 37–43.
11. Clemente-Gutierrez U., Garza-Gangemi A., Trejo-Gomez G., Medina-Franco H. Morbidity and mortality following cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy at a tertiary clinical cancer center: initial experience. *Rev. Invest. Clin.* 2015; 67: 39–45.
12. Cocolini F., Campanati L., Catena F. et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with cisplatin and paclitaxel in advanced ovarian cancer: a multicenter prospective observational study. *J. Gynecol. Oncol.* 2015; 26: 54–61.
13. Essaf M., Cooper K. Imatinib as adjuvant therapy for gastrointestinal stromal tumors: a systematic review. *Int. J. Cancer*. 2011; 128: 2202–2214.
14. Fleming N.D., Cass I., Walsh C.S. et al. CA125 surveillance increases optimal respectability at secondary cytoreductive surgery for recurrent epithelial ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2011; 121: 249–252.
15. Helm C.W. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for ovarian cancer: is there a role? *J. Gynecol. Oncol.* 2015; 1 (26): 1–2.
16. Jabbour E., Cortes J., Kantarjian H. Long-term outcomes in the second-line treatment of chronic myeloid leukemia: a review of tyrosine kinase inhibitors. *Cancer*. 2011; 117: 897–906.
17. Jacobs I.J., Kohler M.F., Wiseman R. et al. Clonal origin of epithelial ovarian carcinoma: analysis by loss of heterozygosity, p53 mutation and X chromosome inactivation. *J. Natl. Cancer Inst.* 1992; 84: 1793–1798.
18. Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. Cancer statistics. *CA Cancer J. Clin.* 2009; 59: 225–249.
19. Jemal A., Siegel R., Xu J. et al. Cancer statistics. *CA Cancer J. Clin.* 2010; 60: 277–300.
20. Kurman R.J., Shih I.E.M. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *Am. J. Surg. Pathol.* 2010; 34: 433–443.
21. Kwa M., Jandial D. Modulation of intraperitoneal (IP) chemotherapy in ovarian cancer. *Transl. Cancer Res.* 2014; 4: 60–69.
22. Chiva L.M., Gonzalez-Martin A. A critical appraisal of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of advanced and recurrent ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2015; 136: 130–135.
23. Mehra K., Mehrad M., Ning G. et al. STICS, SCOUTs and p53 signatures; a new language for pelvic serous carcinogenesis. *Front. Biosci.* 2011; 3: 625–634.
24. Mok T.S., Zhou Q., Leung L. et al. Personalized medicine for non-small cell lung cancer. *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2010; 10: 1601–1611.
25. Oseledchik A., Zivanovic O. Intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with advanced ovarian cancer. *Oncology (Williston Park)*. 2015; 29: 695–701.
26. Padmanabhan N., Kumar B.R., Pookunju A.P. et al. Analysis of cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (CRS/HIPEC) from a tertiary cancer center in India. *J. Clin. Diagn. Res.* 2015; 9 (6): XC09–XC13.
27. Parmar M.K., Ledermann J.A., Colombo N. et al. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet*. 2003; 361: 2099–2106.
28. Poskus E., Strupas K., Guschin V., Sugarbaker P.H. Cytoreductive surgery and HIPEC in the Baltic States: an International Scientific Workshop with live surgery. *Viszeralmedizin*. 2014; 30: 353–359.
29. Rustin G.J., van der Burg M.E., Griffin C.L. et al. MRC OV05/EORTC 55955 investigators. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial. *Lancet*. 2010; 376: 1155–1163.
30. Santillan A., Garg R., Zahurak M.L. et al. Risk of epithelial ovarian cancer recurrence in patients with rising serum CA-125 levels within the normal range. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 9338–9343.
31. Shen Y.A., Shyu I.L., Lu M. et al. Bypassing the EPR effect with nanomedicine harboring a sustained — release function allows better tumor control. *Intern. J. Nanomedicine*. 2015; 10: 2485–2502.
32. Sullivan M.G. CA125 plus ultrasound detects early ovarian Ca. *Women's Health*. 2009; 1: 27.
33. Tewari D., Java J.J., Salani R. et al. Long-term survival advantage and prognostic factors associated with intraperitoneal chemotherapy treatment in advanced ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J. Clin. Oncol.* 2015; 33: 1460–1466.
34. Tsimberidou A.M. Personalized medicine in a phase I trials program: the M.D. Anderson initiative. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29 (18S): 787s.
35. Wei P., Zhang W., Li X. et al. Evaluation of prognostic factors for secondary cytoreductive surgery in Chinese patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015; 8 (1): 1066–1072.