

СОВРЕМЕННЫЕ СТРАТЕГИИ ТАРГЕТНОГО ЛЕЧЕНИЯ СЕРОЗНО-ЭПИТЕЛИАЛЬНОГО РАКА ЯИЧНИКОВ ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ И АКТУАЛЬНОСТЬ МУТАЦИОННОГО СТАТУСА BRCA

Коленкин Максим Александрович

студент, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, РФ, г. Белгород

Ладыгина Аделина Игоревна

студент, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, РФ, г. Белгород

Норвилас Елена Тимофеена

научный руководитель, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, РФ, г. Белгород

Эпителиальный рак яичников является наиболее летальной гинекологической злокачественной опухолью [1]. У большинства пациентов рак яичников диагностируется, когда заболевание прогрессирует до продвинутой стадии, соответствующей стадиям IIb-IV Международной федерации гинекологии и акушерства (FIGO) по классификации, с вовлечением брюшной полости и других органов [2]. Это во многом объясняет плохой прогноз этой злокачественной опухоли.

Эпителиальный рак яичников, на долю которого приходится 90% первичных опухолей яичников, представляет собой гетерогенное заболевание, включающее несколько гистологических подтипов: серозный, муцинозный, эндометриоидный, светлоклеточный, переходно-клеточный (опухоль Бреннера), смешанный и недифференцированный тип [2]. Канцерогенез эпителиального рака яичников до конца не выяснен. Согласно дуалистической модели канцерогенеза, рак яичников можно разделить на две широкие категории: тип I и тип II [3]. Опухоли типа I включают серозный, муцинозный, эндометриоидный и светлоклеточный рак низкой степени злокачественности, а также опухоли Бреннера; они, как правило, индолентны и характеризуются мутациями генов, участвующих в сигнальных путях (KRAS, BRAF, PTEN, PIK3CA, CTNNB1, ARID1A и PPP2R1A) [3]. Опухоли II типа являются наиболее распространенной категорией и включают высокодифференцированные серозные, эндометриоидные и недифференцированные карциномы; они агрессивны, генетически крайне нестабильны и обычно диагностируются на продвинутой стадии [3]. Опухоли II типа редко содержат мутации, обнаруженные в опухолях I типа, в то время как мутации p53 и BRCA распространены [3, 4]. Мутации генов BRCA1 и BRCA2 приводит к повышенной предрасположенности к раку и присутствует примерно в 14% случаев эпителиального рака яичников, согласно недавним популяционным исследованиям [5]. BRCA1 и BRCA2 кодируют белки, которые играют важную роль в восстановлении разрывов двухцепочечной ДНК путем гомологичной рекомбинации. Соматические мутации BRCA и эпигенетическая инактивация этих генов были вовлечены в развитие спорадического рака яичников.

Антиангиогенные средства

Бевацизумаб в комбинации с химиотерапией был широко исследован в различных вариантах лечения рака яичников, включая лечение первой линии (исследования GOG-0218, ICON7), и лечение рецидивирующего рака яичников у пациентов, чувствительных к платине

(исследование OCEANS), и у пациентов, устойчивых к платине (исследование AURELIA). В целом, было показано, что добавление бевацизумаба к химиотерапии продлевает PFS при приемлемом профиле переносимости и сохранении качества жизни. Например, в исследовании GOG-0218 1873 женщины с эпителиальным раком яичников III или IV стадии, перенесшие радикальную операцию, были рандомизированы на одно из трех методов лечения. Все три метода лечения включали 6 циклов стандартной химиотерапии первой линии (карбоплатин-паклитаксел). Контрольным лечением была химиотерапия плюс добавление плацебо в циклах со 2 по 22; начальным лечением бевацизумабом была химиотерапия плюс добавление бевацизумаба (15 мг на кг массы тела каждые 3 недели) в циклах со 2 по 6 и плацебо в циклах с 7 по 22; бевацизумабом - на протяжении всего лечения была химиотерапия плюс добавление бевацизумаба в циклах со 2 по 22. Медиана PFS составила 10,3 месяца в контрольной группе по сравнению с 11,2 месяцами в группе, получавшей бевацизумаб, и 14,1 месяцами в группе, получавшей бевацизумаб полностью. По сравнению с контрольным лечением коэффициент риска прогрессирования или смерти составил 0,717 (95% ДИ 0,625-0,824; $P < 0.001$) с применением бевацизумаба-повсеместно. Разница в PFS между контрольной группой и группой, получавшей бевацизумаб, не была существенной, что означает, что лечение бевацизумабом необходимо продолжать помимо химиотерапии, чтобы замедлить прогрессирование заболевания. Не было выявлено существенной разницы в ОВ между тремя группами. Добавление бевацизумаба было связано с большим количеством побочных эффектов (артериальная гипертензия и желудочно-кишечная токсичность), но частота желудочно-кишечных осложнений оставалась ниже 3%. Сообщений о снижении качества жизни не поступало.

Список литературы:

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin.* 2009;59(4):225-49.
2. Jelovac D, Armstrong DK. Recent progress in the diagnosis and treatment of ovarian cancer. *CA Cancer J Clin.* 2011;61(3):183-203.
3. Kurman RJ, Shih IM. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer--shifting the paradigm. *Hum Pathol.* 2011;42(7):918-31.
4. Shih Ie M, Kurman RJ. Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *Am J Pathol.* 2004;164(5):1511-8.
5. Alsop K, Fereday S, Meldrum C, de Fazio A, Emmanuel C, George J, et al. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian ovarian Cancer study group. *J Clin Oncol.* 2012;30(21):2654-63.