



DOI 10.36074/grail-of-science.14.04.2023.085

## ДРУГА ЛІНІЯ ЛІКУВАННЯ РЕЦИДИВУЮЧОГО РАКУ ЯЄЧНИКІВ: ВІД КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ДО СУЧАСНИХ ВОЄННИХ РЕАЛІЙ

Рибін Андрій Ігорович 

д-р.мед.наук, професор кафедри променевої діагностики, терапії,  
радіаційної медицини і онкології, лікар-онкогінеколог  
Одеський національний медичний університет, Україна

Кузнецова Ольга Володимирівна 

канд.мед.наук, доцент кафедри променевої діагностики, терапії,  
радіаційної медицини і онкології, клінічний онколог  
Одеський національний медичний університет, Україна, Україна

**Анотація.** У статті проаналізовано методи лікування раку яєчників, здійснено порівняння різноманітних підходів до лікування рецидивів. Визначено у ході дослідження, що ключову роль у лікуванні рецидивуючого РЯ має комбінований підхід.

**Ключові слова.** рецидивуючий рак яєчників, клінічні дослідження, онкологія, жіноча репродуктивна система.

**Вступ.** Рак яєчника (РЯ) є одним з найпоширеніших злоякісних новоутворень жіночої репродуктивної системи та посідає перше місце у структурі смертності жінок від онкогінекологічної патології. Рівень смертності становить 6,3 на 100 000 жінок на рік за 2018–2022 роки з поправкою на вік [13]. Чим раніше буде виявлено РЯ, тим більше шансів у людини прожити п'ять років після встановлення діагнозу. 16,8% випадків РЯ діагностують у локалізованій стадії. 5-річна виживаність при локалізованому РЯ становить 93,1%. Загальна виживаність пацієток на РЯ нажаль має тенденцію до зменшення, більшість хворих помирають від розповсюдженого рецидивуючого РЯ [3].

За останні роки визначається підвищення захворюваності на РЯ, особливо в країнах з невисоким доходом та в країнах, що розвиваються. Нажаль початок повномасштабної російсько-української війни, руйнування лікувальних закладів, переселення жінок до інших країн, недостача лікарів-гінекологів та обмежені можливості профілактичних оглядів, недостача ліків та хронічний стрес все це зараз формує майбутній приріст онкогінекологічної захворюваності. В осіб віком до 40 років РЯ є рідкісним захворюванням, більша частина цієї патології є герміногенними пухлинами. Водночас в осіб віком після

40 років у більше ніж 90% випадків виявляють епітеліальний РЯ. 74% випадків РЯ діагностують у стадії III–IV, з прогнозованою 5-річною виживаністю 30,8% [2].

**Актуальність.** В основі вибору методу лікування лежать результати клінічних, інструментальних та лабораторних обстежень, ступінь поширеності процесу і тяжкість супутньої патології. Стандартним методом лікування пацієнтів із РЯ є поєднання хірургічного та хіміотерапевтичного лікування. Перше базується на виконанні циторедуктивних операцій, обсяг яких залежить від поширеності процесу, загального стану хворих, супутньої патології. Зростання значення генетичних та молекулярних досліджень дозволяє індивідуалізувати та коригувати схеми лікування. Молекулярне тестування слід проводити в CLIA-сертифікованих установах, з використанням останньої доступної пухлинної тканини. Рекомендується, щоб молекулярний аналіз пухлини включав, як мінімум, тести для виявлення потенційної користі від таргетних терапевтичних засобів, які мають пухлинспецифічну або пухлинно-агностичну користь, включаючи, але не обмежуючись, BRCA1/2, статус HRD, MSI, MMR, TMB, BRAF, FRα, RET і NTRK, якщо попереднє тестування не включало ці маркери. Більш комплексне тестування може бути особливо важливим у менш поширених гістологічних захворюваннях з обмеженими схваленими терапевтичними можливостями. Молекулярний аналіз може бути виконаний на циркулюючій ДНК пухлини (ctDNA або рідка біопсія), коли аналіз на основі тканини клінічно неможливий [1, 9].

Системна терапія при РЯ за даних клінічних рекомендацій Європейської асоціації медичної онкології (European Society for Medical Oncology — ESMO) та американських Національних стандартів діагностики та лікування злоякісних пухлин (National Comprehensive Cancer Network — NCCN) включає проведення хіміотерапії (ХТ), таргетної терапії, застосування PARP-інгібіторів. Доведена ефективність застосування таргетної терапії (бевацизумаб) при поширених формах епітеліального РЯ та його рецидивах [11]. Ангіогенез є важливим компонентом, що керує процесом росту РЯ. В двох великих рандомізованих клінічних дослідженнях (GOG-218 та ICON-7) оцінювалось додавання бевацизумабу до комбінації паклітакселу та карбоплатину в першій лінії лікування. Бевацизумаб є моноклональним антитілом до судинного ендотеліального фактору росту. Обидва дослідження досягли своїх первинних кінцевих точок, якими були безрецидивна виживаність пацієнтів із підтримуючою терапією бевацизумабом. Критерій взаємодії в дослідженні ICON-7 показав, що більш виражений ефект спостерігався в «популяції високого ризику», яка визначається як пацієнтки з III–IV стадіями та залишковою хворобою більше 1 см.

Для лікування пацієток з BRCA-мутаціями, з підтвердженою чутливістю до препаратів платини, рекомендовано застосування підтримувальної терапії PARP-інгібіторами. Ефективність застосування PARP-інгібіторів найвища у хворих з мутаціями BRCA, в пухлинах яких порушений процес відновлення ДНК, що зумовлює виражену об'єктивну відповідь. BRCA-мутації виявлені в понад 17% хворих з високодиференційованим РЯ, частіше наявні при серозному типі; 6–8% хворих з цими пухлинами мають соматичні BRCA-мутації [10, 12]. Європейським медичним управлінням для лікування РЯ

з гермінальними та соматичними BRCA-мутаціями дозволений олапариб. Його застосування рекомендоване для пацієнок, які вже отримали терапію на основі препаратів платини і мають інтервал без рецидиву  $\geq 6$  міс. Рекомендована тривалість застосування PARP-інгібіторів залишається на сьогодні невідомою.

Нажаль імунотерапія виявилася ефективною в лікуванні раку яєчників та фолопієвих труб. Додавання інгібітора PD-L1 атезоліумабу до хіміотерапії в поєднанні з бевацизумабом показало незначну або повну відсутність користі в умовах рецидиву, що повторює попередні дані, отримані з терапії першої лінії. Дослідження ATALANTE/ov29 не досягло жодної з двох співосновних кінцевих точок – забезпечивши незначну тенденцію до покращення медіани ВБП приблизно на 2 місяці.

При виникненні рецидиву РЯ рекомендовано проводити циторедуктивне хірургічне лікування у відібраних групах хворих у спеціалізованих центрах. До відібраної групи відносять пацієнтів, яким можна виконати повну циторедукцію. При розповсюдженному епітеліальному РЯ метою хірургічного лікування є повна циторедукція всієї макроскопічно видимої хвороби, тому що доведено наявність взаємозв'язку між такою операцією та статистичним збільшенням загальної та безрецидивної виживаності. Для цього потрібні максимальні зусилля хірурга, включаючи виконання резекції кишки, відшарування очеревини, резекцію діафрагми, видалення збільшення параоратальних лімфатичних вузлів та спленектомію. Тренованість та компетентність хірурга призводить до нарощування частки циторедукцій без збільшення смертності. Виходячи з цього, хірургічне лікування жінок з розповсюдженим РЯ рекомендується проводити в спеціалізованих центрах з адекватною інфраструктурою та фаховістю хірургів [4, 5]. На сьогодні за результатами проспективних досліджень доведена ефективність додаткового застосування гіпертермічної внутрішньочеревної ХТ з хірургічним лікуванням при РРЯ.

На даний момент існує величезна незадоволена клінічна потреба в нових методах лікування або стратегіях лікування поширеного раку. Методом вибору лікування пацієнок є двокомпонентна схема ХТ на основі карбоплатину. Стійкість та чутливість до препаратів платини при РРЯ — це є виключно терапевтичні визначення. Для пацієнтів, у яких стався рецидив після першої лінії хіміотерапії на основі платини, результати дуже погані, незалежно від того, який препарат другої лінії використовується [7].

Згідно рекомендацій NCCN, в якості другої лінії лікування рецидивуючого РЯ рекомендовано застосування бевацизумабу в комбінації з ХТ (гемцитабін/карбоплатин або паклітаксел/карбоплатин) з подальшою підтримувальною терапією бевацизумабом до виникнення прогресування захворювання чи проявів токсичних ефектів. Така схема сприяє підвищенню виживаності пацієнтів без прогресування захворювання, але не впливає на рівень загальної виживаності [7, 9].

ХТ у пацієнок із рефрактерністю (прогресування під час лікування чи через 4 тижні після останнього введення) або резистентністю до препаратів платини (прогресування через 6 місяців після останнього введення) має бути

спрямована на підтримку та покращення якості життя (QoI), а також на контроль симптомів захворювання. Схема ХТ повинна бути підбрана з урахуванням токсичності препаратів, клінічного стану пацієнтки та способу введення [6].

Повномасштабне вторгнення, ракетні атаки та шахеда, відключення світла, відсутність мобільного зв'язку та інтернету - сучасні випробування на міцність українського народу. Рак це велике випробування, а лікування раку під час війни це подвійний удар долі. Наприкінці 2022 року клінічні онкологи України опинилися на межі ще однієї катастрофи, а саме відсутність в фармацевтичній мережі необхідних для лікування онкологічних пацієнтів хімотерапевтичних засобів (паклітаксел, оксаліплатин, доцетаксел) та таргентних агентів (бевацизумаб, трастузумаб). Тим самим виконання рекомендацій NCCN, тобто чітке дотримання ліній лікування, послідовність схем хімотерапії та комбінація з таргетним агентом стало неможливим. Все це спонукало клінічних онкологів на пошук нових хімотерапевтичних агентів з порівняною ефективністю та задовільною токсичністю.

Пеметрексед – багатоцільовий антифолат нового покоління, в останні роки він показав перспективу в лікуванні рецидивуючого епітеліального РЯ [5]. Останні рекомендації NCCN включають пеметрексед в монорежимі для лікування рецидиву платинорезистентного РЯ або в комбінації з карбоплатином для лікування рецидиву платиночутливого РЯ.

Декілька проспективних мультицентрових досліджень порівнювали внутрішньовенне введення пеметрекседу в комбінації з карбоплатином при захворюваннях, чутливих до препаратів платини. Ця комбінація виявилася ефективною при поширеному раку молочної залози та недрібноклітинному раку легенів. Рівень відповіді становив 51,1%, без повних відповідей, а середня безрецидивна виживаність 7,57 місяців. Автори незалежно дійшли висновку, що цю комбінацію слід використовувати проти інших методів лікування рецидивуючого РЯ, враховуючи його прийнятний профіль побічних ефектів і рівень відповіді, порівнянний зі стандартними методами лікування. Пеметрексед в дозі 500 мг/м<sup>2</sup> (кожні 21 день разом з вітаміном В12 та фолієвої кислотою) має сприятливий профіль токсичності та забезпечує частоту відповіді, порівнянну з іншими препаратами, які використовуються в комбінації першої лінії в GOG 182,54, що свідчить про те, що його можна використовувати як провідну терапію в лікуванні рецидивуючого РЯ.

У відповідних дослідженнях лікування раку яєчників пеметрексед показав свою ефективність при чутливому до платини та стійкому до платини РЯ із толерантною токсичністю. Загальна частота відповіді на пеметрексед при рецидивному РЯ, чутливого до препаратів платини, становить 32,8%, загальна частота відповіді на пеметрексед становить 9,3% у платинорезистентного рецидивуючого РЯ. Таким чином, в рекомендаціях NCCN (2014) Пеметрексед рекомендований як альтернативне лікування рецидивуючого РЯ, а вже в рекомендаціях NCCN (2019) як препарат для чутливого до платини та стійкого до платини рецидивуючого РЯ.

#### Висновки:

1) Ключову роль у лікуванні рецидивуючого РЯ має комбінований підхід (хірургічне втручання та хімотерапія). Обов'язкове виконання генетичних та

молекулярних досліджень (*BRCA*) дає можливість індивідуалізувати та коригувати схему лікування.

2) Хоча більшість пацієнтів спочатку реагують на терапію першої лінії РЯ, більшість зазнає рецидиву. Для лікування рецидивів використовується багато засобів, однак більшість з них має низький рівень відповіді та забезпечують загальну виживаність до двох років. Пеметрексед є новим перспективним цитотоксичним агентом, який необхідно розглядати як заслужену ефективну альтернативу 2 лінії лікування рецидивуючого РЯ.

3) Безумовно при лікуванні онкологічних хворих необхідно строго дотримуватися рекомендацій NCCN, але війна це непередбачувана жаклива ситуація в якій необхідно швидко діяти та реагувати. Ми маємо можливість долучати увесь свій клінічний досвід та привносити елемент мистецтва в виборі схеми хіміотерапевтичного лікування та послідовності ліній терапії.

#### **Список використаних джерел:**

- [1] American Cancer Society. <https://www.cancer.org/cancer/cancer-causes/talcum-powder-and-cancer.html>
- [2] Armbruster S, Coleman RL, Rauh-Hain JA. Management and treatment of recurrent epithelial ovarian cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2018; 32 (6): 965–82.
- [3] Bartels HC, Rogers AC, Postle J, *et al.* Morbidity and mortality in women with advanced ovarian cancer who underwent primary cytoreductive surgery compared to cytoreductive surgery for recurrent disease: a meta-analysis. *Pleura Peritoneum* 2019; 4 (2).
- [4] Boyles GP, Brown J, Naumann RW. Complete surgical resection of isolated recurrent high-grade epithelial ovarian cancer in highly selected patients without chemotherapy is associated with an excellent outcome. *Gynecol Oncol Rep* 2019; 28: 58–60.
- [5] Broekman KE, Jalving M, van Tinteren H, *et al.* Clinical benefit of controversial first line systemic therapies for advanced stage ovarian cancer — ESMO-MCBS scores. *Cancer Treat Rev* 2018; 69: 233–42.
- [6] Corrado G, Palluzzi E, Bottoni C, *et al.* New medical approaches in advanced ovarian cancer. *Minerva Med* 2019; 110 (4): 367–84.
- [7] DiSilvestro P, Alvarez Secord A. Maintenance treatment of recurrent ovarian cancer: Is it ready for prime time? *Cancer Treat Rev* 2018; 69: 53–65.
- [8] Lheureux S, Gourley C, Vergote I, *et al.* Epithelial ovarian cancer *Lancet* 2019; 393 (10177): 1240–53.
- [9] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian. Version 1.2023.
- [10] Stewart J, George A, Banerjee S. Olaparib for the treatment of relapsed ovarian cancer with a BRCA1/2 mutation. *Expert Rev Anticancer Ther* 2018; 18 (10):
- [11] Veskimäe K, Scaravilli M, Niininen W, *et al.* Expression analysis of platinum sensitive and resistant epithelial ovarian cancer patient samples reveals new candidates for targeted therapies. *Transl Oncol* 2018; 11 (5): 1160–70.
- [12] Walsh C. Targeted therapy for ovarian cancer: the rapidly evolving landscape of PARP inhibitor use. *Minerva Ginecol* 2018; 70 (2): 150–70.
- [13] Webb PM, Jordan SJ. Epidemiology of epithelial ovarian cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2017; 41: 3–14.