

ФГУ «НИИ онкологии  
им. Н.Н.Петрова  
Росмедтехнологий»,  
Санкт-Петербург

## ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ РАКЕ ЯИЧНИКОВ

С.Я. Максимов, К.Д. Гусейнов

*В настоящее время целый ряд таргетных препаратов проходит оценку в схемах лечения злокачественных новообразований яичников. Наиболее перспективными пока представляются препараты, направленные на торможение ангиогенеза.*

Ежегодно в мире регистрируется 165 тысяч новых случаев злокачественных новообразований яичников и 101 тысяча смертей от него, в США – 23.400 и 13.900, в России – 11.700 и 7.300. Во многих странах эта патология занимает среди злокачественных новообразований 6-е ранговое место. Злокачественные опухоли яичников встречаются у женщин всех возрастных групп, начиная с младенчества. В России доля рака яичников среди всех злокачественных новообразований колеблется от 3,2% в группе 70 лет и старше до 7,0% (в 40-54 года) и 7,4% (в 15-39 лет).

В связи с высокой частотой запущенных случаев результаты, достигнутые в лечении злокачественных новообразований яичника, скромны. Согласно данным популяционных регистров, пятилетняя выживаемость варьирует от 12 до 42%. За последние 20 лет показатель 5-летней относительной выживаемости больных раком яичника увеличился в США с 37% до 50%. При локализованном процессе она составляет 95%, при распространении опухоли на окружающие ткани или регионарных метастазах выживаемость снижается до 79%, а при наличии отдаленных метастазов не превышает 20%.

После впечатляющего прорыва в лечении рака яичников, связанного с появлением в начале 80-х годов препаратов платины, а затем таксанов, существенных изменений до настоящего времени не произошло. Клинические исследования последних лет идут по пути изучения модификаций уже известных схем, присоединении третьего компонента к уже известному режиму, изучению различных путей и режимов введения цитостатиков, активному использованию хирургии на различных этапах лечения заболевания.

В последние годы предпринимаются попытки индивидуализации лечения больных раком яичников на основании изучения молекулярно-биологических и генетических характеристик опухоли.

Большое внимание в настоящее время уделяется разработке новых химио- и биотерапевтических препаратов направленного действия, позволяющих селективно воздействовать только на белки, участвующие в канцерогенезе и определяющие способность опухоли к прогрессии и метастазированию (рис. 1).



Рис. 1. Потенциальные мишени таргетной терапии при раке яичников

Сигнальные механизмы, запускающие клеточное деление, тесно ассоциированы со злокачественным фенотипом клеток. Связывание ростового фактора (тромбоцитарный фактор роста, эпидермальный фактор роста, инсулиноподобный фактор роста и т.д.) с рецептором на поверхности клетки приводит к его димеризации и активации. Через каскад последовательных этапов активации внутриклеточных киназ (например, Ras-Raf-MAP) происходит активация синтеза белков, участвующих в пролиферации клеток. Дисрегуляция на любом из этапов передачи ростового сигнала ведет к многочисленным клеточным изменениям: увеличению пролиферативной активности, изменению метаболизма липидов, адгезивных свойств клеток и экспрессии некоторых генов. Существует множество исследуемых препаратов, блокирующих ростовые белки и их сигнальные пути. Эти препараты в течение нескольких последних лет с успехом применяются при целом ряде злокачественных опухолей различных локализаций. Следует отметить, что при раке яичников применение таргетных препаратов пока еще находится на этапе клинических испытаний.

### Блокада VEGF – обоснованный метод противоопухолевой терапии

Важную роль в регуляции опухолевой прогрессии играют факторы роста, стимулирующие развитие новых сосудов в опухоли — неоангиогенез [2, 3]. За последние 15 лет стало известно, что ключевым регулятором неоангиогенеза является фактор роста эндотелия сосудов (VEGF/VEGF-A/VPF) [2, 3], белок, индуцирующий активный рост клеток эндотелия и формирование новых капилляров. Ряд фактов указывает на то, что VEGF не только обладает проангиогенной активностью, но и может непосредственно участвовать в регуляции пролиферации клеток опухоли. Об этом свидетельствуют, в частности, результаты работ, продемонстрировавших участие VEGF в регуляции выживаемости и пролиферации некоторых культивируемых *in vitro* опухолевых клеток [4-6]. Биологический эффект VEGF опосредуется его рецепторами VEGFR-1/Flt-1 и VEGFR-2/Flk-1/KDR, типичными рецепторными тирозинкиназами (трансмембранные гликопротеиды с молекулярной массой 170—235 кДа) [3]. Известно, что VEGF принимает участие в регуляции значительного числа внутриклеточных сигнальных путей, как митогенных, так и антиапоптотических, в частности, нижележащими эффекторами VEGF являются белки, контролирующие апоптоз, — Akt (протеинкиназа B) и Bcl-2 [3, 6].

Бевацизумаб - рекомбинантное гуманизованное моноклональное антитело, которое селективно связывается с биологически активным фактором роста эндотелия сосудов и нейтрализует его. Этот препарат ингибирует связывание фактора роста эндотелия сосудов с его рецепторами (Flt-1, KDR) на поверхности эндотелиальных клеток, что приводит к снижению васкуляризации и угнетению роста опухоли.

Исследования эффективности этого препарата показали хорошие результаты при колоректальном раке [6], раке молочной железы [7], а также рака легкого [8].

II фаза испытания бевацизумаба при рецидивирующим раке яичников и первичном раке брюшины была выполнена Burger и др. [9].

Это исследование показало 21% клинических эффектов на проводимую терапию. Из 62 больных у 25 пациентов отмечено увеличение сроков без прогрессирования до 6 месяцев, при среднем показателе 4,7 месяцев, а также увеличение медианы общей выживаемости до 17 месяцев. Это исследование необычно тем, что ни у одного из пациентов, получавших терапию, не было зафиксировано осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (перфорации, кровотечения)- известных побочных эффектов при терапии бевацизумабом.

Cannistra и др. [10] завершили II фазу исследования по применению бевацизумаба у больных с платино-резистентным раком яичников. Авторы зафиксировали до 16% клинических ответов, а время до прогрессирования составило около 16 недель.

В свою очередь Garcia и его коллеги оценили возможность сочетания применения бевацизумаба и метронического режима введения циклофосфана [11]. Авторы обнаружили, что предложенный режим позволяет добиться увеличения времени до прогрессирования до 6 месяцев (табл. 1).

Первые результаты применения бевацизумаба в терапии больных рецидивирующим раком яичников послужили основанием для проведения больших рандомизированных исследований.

В настоящее время существует два испытания, которые осуществлялись для оценки активности бевацизумаба при первичном раке яичников.

### ICON7

Международное, многоцентровое, рандомизированное, открытое исследование III фазы с участием 1528 пациенток, ранее не получавших лечение при распрост-

Таблица 1.

Оценка эффективности бевацизумаба при рецидивирующем раке яичников.

Автор	Время до прогрессирования	Общая выживаемость	Перфорации желудка
Burger et al. 2007	3,4 мес.	7,29 мес.	0 %
Cannistra et al. 2007	4,4 мес.	10,7 мес.	11,4%
Garcia et al. 2008	7,2 мес.	16,9 мес.	5,7%

раненной эпителиальной карциноме яичника, первичной карциноме брюшины или карциноме фаллопиевых труб. Исследование выполняется силами международной сети исследователей Международной группы по изучению злокачественных опухолей женской репродуктивной системы (GCIIG). В исследовании оценивается эффективность бевацизумаба в сочетании со стандартной химиотерапией (карбоплатин и паклитаксел) с последующим назначением только бевацизумаба, в сравнении наблюдением.

Основной целью исследования явилась оценка выживаемости без прогрессирования. Дополнительные цели: анализ общей выживаемости, частота объективного эффекта, продолжительность эффекта, качество жизни и безопасность.

Больные с первичным диагнозом распространенной эпителиальной карциномы яичников, первичной карциноме брюшины или карциноме фаллопиевых труб были распределены случайным образом в одну из следующих групп лечения:

- Группа 1: химиотерапия (карбоплатин и паклитаксел) – 6 курсов
- Группа 2: Авастин (7,5 мг/кг каждые три недели) в комбинации с химиотерапией (карбоплатин и паклитаксел) – 6 курсов, с последующим назначением только Авастина (общее количество 18 курсов, до 12 месяцев).

Предварительные результаты исследования свидетельствуют об увеличении безрецидивной и общей выживаемости, что позволяет с надеждой смотреть на возможность применения Авастина в схемах комбинированного лечения больных раком яичников.

## GOG 0218

Международное многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование III фазы, в которое было включено 1873 женщины с распространенным эпителиальным раком яичника, первичной карциномой брюшины или фаллопиевой трубы, ранее не получавших терапии, и у которых выполнена полная циторедукция. Пациентки распределялись случайным образом для назначения одного из следующих видов терапии: • Группа 1: Плацебо в сочетании со стандартной химиотерапией с последующим приемом одного плацебо в течение общего периода лечения до 15 месяцев. • Группа 2: бевацизумаб в сочетании со стандартной химиотерапией с последующим приемом одного плацебо в течение общего периода лечения до 15 месяцев. • Группа 3: бевацизумаб в сочетании со стандартной химиотерапией с последующим приемом бевацизумаба в качестве поддерживающей терапии в течение общего периода лечения до 15 месяцев. В исследовании использовалась доза бевацизумаба 15 мг/кг (каждые 3 недели) в комбинации с карбоплатином и паклитакселом, после которой назначался только бевацизумаб до 15 месяцев.

Основной целью исследования была оценка времени до прогрессирования. Дополнительные цели исследования включали в себя оценку общей выживаемости, безо-

пасности, показателей качества жизни, а также анализ образцов опухоли и крови пациентов.

Анализ эффективности основывался на определении прогрессирования заболевания только по данным рентгенологического исследования или КТ, (исключая прогрессирование, установленное на основании лишь уровня СА-125). В данном анализе у женщин, которые продолжали применять бевацизумаб в качестве поддерживающей терапии медиана выживаемости до прогрессирования достигла 18 месяцев по сравнению с 12 месяцами у женщин, которые получали только химиотерапию, что соответствует снижению риска прогрессирования рака или смерти на 35%.

Эффективность бевацизумаба изучалась также в сочетании с другими таргетными средствами. Первый этап исследования бевацизумаба и комбретастина 4А фосфата (CA4P), агента индуцирующего некроз опухоли (VDA) у пациентов с солидными образованиями, не продемонстрировал значительного увеличения индекса токсичности. У 9 из 14 пациенток наблюдалась стабилизация заболевания в течение 12 недель, а у 3 из них стабилизация продолжалась до 24 недель [13]. Данное исследование представляет интерес, поскольку на доклинических этапах показало, что VDA вызывает увеличение циркулирующих эндотелиальных клеток-предшественников, а бевацизумаб подавляет этот эффект [14].

Новым направлением блокады VEGF является использование так называемых VEGF ловушек. По-сути ловушка это химерный белок, состоящий из внеклеточных участков человеческой VEGF-1 и -2. Этот белок связывается с VEGF-A и плацентарным фактором роста. WP Tew, N. Colombo, and I. Ray-Coquard сообщили об исследовании II фазы у пациенток с рецидивирующим, платино-резистентным раком яичников. Больные получили VEGF ловушку (2 или 4 мг/кг), которую вводили внутривенно каждые две недели. У 11% больных был зарегистрирован частичный ответ, однако уровень токсичности был крайне высок (гипертония, протеинурия, энцефалопатия и почечная недостаточность III-IV степени) [15].

Продолжается II этап исследования с использованием VEGF ловушки в сочетании с доцетакселом у больных с рецидивирующей карциномой яичников или рака маточной трубы с измеримыми опухолевыми очагами [16].

C-kit является одним из факторов роста рецепторов тирозинкиназ, функция которых заключается в преобразовании сигналов из внешней среды в клетку, что запускает такие сложные процессы как распространение, миграция, адгезия, выживание и дифференцировка. Ценираниб является VEGFR-1, -2, -3, PDGFR-B и C-kit ингибитором. Hirte и др. провели II фазу исследования применения ценираниба у пациенток с распространенным первичным или рецидивирующим раком яичников, а также раком фаллопиевых труб. Из пациенток, изначально чувствительных к платине, 41% ответили на терапию, а из группы с платино-резистентными формами - 29% больных. Медиана времени до прогрессирования составила 4,1 месяца, а медиана общей выживаемости соста-

вила 11,9 месяцев. Из побочных эффектов на проводимое лечение были зарегистрированы диарея, гипертония, усталость и нервное истощение.

## Рецепторы эпидермального фактора роста

Семейство рецепторов эпидермального фактора роста включает в себя: EGFR-1 (HER1), EGFR-2 (HER2/neu), EGFR-3 (HER3) и EGFR-4 (HER4). Рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) — трансмембранная тирозинкиназа имеет молекулярную массу 170000 и состоит из длинного внеклеточного домена с двумя богатыми цистеином областями, трансмембранного домена и внутриклеточного домена, обладающего тирозинкиназной активностью. Эта активность рецептора EGF важна для осуществления большинства его функций, включая изменение подвижности клеток и инициацию синтеза ДНК.

Ее активация происходит при димеризации вследствие связывания с одним из своих лигандов: эпидермальным фактором роста (EGF), трансформирующим фактором роста (TGF). Этот рецептор играет ключевую роль в регуляции клеточной пролиферации, дифференцировки, миграции, а его неадекватная активация ассоциирована с различными эпителиальными опухолями человека. Структурная основа димеризации внеклеточной области EGFR хорошо изучена. Димеризация приводит к взаимной фосфорилизации тирозиновых остатков на С-конце внутриклеточной области EGFR, которые служат участками связывания для сигнальных молекул, отвечающих за дальнейшую передачу сигнала. В опухолевой клетке активация EGFR чаще всего происходит за счет его гиперэкспрессии (увеличения количества рецепторов на клеточной мембране). Гиперэкспрессия EGFR наблюдается на мембране клеток многих злокачественных опухолей, в том числе при немелкоклеточном раке легкого, раке молочной железы, плоскоклеточном раке головы и шеи, желудка, пищевода, предстательной железы, мочевого пузыря, поджелудочной железы, яичника, колоректальном раке. Также при гиперэкспрессии EGFR может происходить спонтанная димеризация рецепторов в отсутствие EGF (лиганднезависимая димеризация) с последующей инициацией пролиферативного сигнала. Выбор EGFR в качестве мишени противоопухолевой терапии обусловлен несколькими факторами. Во-первых, гиперэкспрессия EGFR наблюдается во многих злокачественных опухолях. Во-вторых, гиперэкспрессия EGFR является прогностически неблагоприятным фактором, коррелирующим с высокой пролиферативной активностью опухоли, агрессивностью течения и запущенностью опухолевого процесса, резистентностью к проводимой лекарственной (гормонотерапия, химиотерапия) и лучевой терапии. В-третьих, гиперэкспрессия EGFR часто сопровождается избыточной продукцией лигандов опухолевыми клетками, например TGF, что обуславливает паракринную стимуляцию опухолевой пролиферации. Существует ряд возможностей блокирования биологического эффекта, реализуемого через EGFR путем использования

моноклональных антител, связывающих экстракцеллюлярный участок рецептора или образующих неактивный комплекс с EGF и TGF; применение рекомбинантных пептидных лигандов EGF и/или TGF, конъюгированных с проникающими внутрь клетки цитотоксинами и блокирование с помощью низкомолекулярных ингибиторов, способных воздействовать на внутриклеточный домен EGFR и прервать процесс тирозинкиназного фосфорилирования.

К сожалению, клинические испытания ингибиторов EGFR тирозин киназ (гефитиниб, эрлотиниб) и моноклональных антител, направленных против EGFR (цетуксимаб, панитумумаб и матузумаб), продемонстрировали их скромную эффективность при раке яичников [7].

Гефитиниб - небольшая молекула ингибитора тирозинкиназы, который связывается с АТФ-связывающим участком рецептора эпидермального фактора роста и тем самым предотвращает его активацию. II фаза исследования, проведенного GOG по оценке эффективности гефитиниба у пациентов с рецидивирующей карциномой яичников зарегистрировала наличие ответа в виде частичного регресса лишь у 4 из 27 пациенток [20]. Выраженными побочными эффектами явились диарея и кожная сыпь, что в 11% послужило причиной отмены лечения.

Аналогичные исследования были выполнены также для эрлотиниба.

AN Gordon и его коллеги провели исследование II фазы у пациентов с распространенным раком яичников [21]. Пациенты получали 150 мг эрлотиниба per os один раз в день до 48 недель или до прогрессирования заболевания или до ограничивающей проведение химиотерапии токсичности. Это исследование показало незначительный клинический эффект — частичные регрессы отмечены лишь у двух пациенток (6%). Стабилизация опухолевого процесса была зарегистрирована в 15 из 34 пациентов распространенным раком яичников в исследовании, которое провел Rash E., что составило 68%, наиболее частым побочным эффектом была диарея (38%).

Разочарование исследователей вызвали результаты клинических испытаний по комбинации эрлотиниба с другими агентами.

HS Nimeiri et al. [20], вводили бевацизумаб (15 мг / кг) внутривенно каждые 21 дней и эрлотиниб (150 мг) per os каждый день. Было пролечено 13 больных с рецидивирующим раком яичников, первичной карциномой брюшины и раком фаллопиевых труб. Это исследование показало лишь 15% ответов (у 7 пациенток), а наилучшим эффектом была стабилизация процесса. В 21% причиной прекращения лечения явились токсические осложнения, а две пациентки скончались ввиду перфорации желудочно-кишечного тракта и развившегося в дальнейшем перитонита.

Трастузумаб (Герцептин) является моноклональным антителом, направленным против ERBB2. Эффективность его была изучена во II фазе испытаний, проведенных GOG. Исследование оценивало эффективность препарата у пациентов с рецидивирующим или рефрактерным ра-

ком яичников с гиперэкспрессией HER2 [22]. Пациенты первоначально получили Трастузумаб в дозе 4 мг/кг; затем раз в неделю по 2 мг/кг. Пациенты без прогрессирования или чрезмерной токсичности могли продолжать терапию, а в случае прогрессирования в течение 8 недель, доза увеличивалась до 4 мг/кг. Авторы сообщили, что только 7% пациентов ответили на терапию, а среднее время до прогрессирования не превысило 2 месяца.

Пертузумаб является моноклональным антителом, препятствующим димеризации ERBB2 с EGFR, ERBB3 и ERBB4. MS Gordon et al. [22], использовали пертузумаб у больных с рецидивирующей карциномой яичников, устойчивой к платиновой химиотерапии. Авторы сообщили о 4,3% частичных ответах и 6,8% стабилизациях процесса.

В двух исследованиях, проведенных S.B. Kaye et al. [23] и L. Amler et al. [24] оценивалась эффективность пертузумаба в сочетании с химиотерапией. Первое исследование касалось сочетания с карбоплатином, а второе с гемцитабином. К сожалению, предварительные результаты этих испытаний не вселяют надежд на обоснованность применения пертузумаба у больных с злокачественными новообразованиями яичников в сочетании с химиотерапевтическими агентами.

### Ингибиторы Мультикиназ

Сорафениб - ингибитор мультикиназ, целью которого является митоген-активированная протеинкиназа (MAPK). Этот препарат также ингибирует VEGFR-1, -2, -3 и рецепторы факторов роста тромбоцитов (PDGFR).

Сорафениб настоящее время одобрен FDA для лечения поздних стадий рака почки, и биологически обоснован для попытки его использования в лечении других солидных опухолей.

NS Azad et al. [26], оценили эффективность сорафениба у больных с распространенным и рецидивирующим раком яичников. Пациенты получили сорафениб в дозе 400 мг перорально два раза в день до прогрессирования заболевания или в случае выраженной, лимитирующей проведение лечения токсичности. Из 59 пациентов с измеримыми очагами, было зарегистрировано два случая частичного регресса у 20 больных отмечена стабилизация опухолевого процесса, а у 30 пациенток зафиксировано прогрессирование; у 7 пациенток не удалось оценить эффект противоопухолевой терапии. Лечение осложнилось токсичностью 3-4 степени, включающей сыпь, осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, а также сердечно-сосудистые и метаболических осложнений.

Сорафениб изучался также и в сочетании и с другими препаратами.

Первый этап оценки эффективности сочетания сорафениба (200 мг перорально два раза в день) и бевацизумаба (5 мг/кг или 10 мг/кг внутривенно каждые две недели) показал частичный ответ у 13 из 34 пациентов, с распространенным раком яичников, со сроком ответа от 4 до более чем 22 месяцев [27]. К сожалению, эта комбина-

ция сопровождалась значительной токсичностью: гипертонией, диареей, ладонно-подошвенным синдромом, тромбоцитопенией, протеинурией.

S. Welch et al., оценили эффективность сорафениба в сочетании с гемцитабином [28]. Пациенты получали гемцитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в неделю в течение 7 из 8 недель после первого цикла и сорафениб 400 мг перорально два раза в день постоянно. Авторы сообщили об 1 из 18 больных с частичным ответом и еще у 5 женщин частичный ответ был зарегистрирован на основании снижения маркера CA125. У 10 пациенток констатирована стабилизация процесса. Медиана времени до прогрессирования составила 5,4 месяца, общая выживаемость составила 13,3 месяца. Чаще всего III и IV степени токсичности были гематологические (лимфопения, нейтропения, тромбоцитопения), усталости, гипокалиемии, и ладонно-подошвенный синдром.

Иматиниб мезилат блокирует ABL, c-kit, и тирозинкиназу PDGFR, тем самым тормозит рост опухоли. Иматиниб мезилат утвержден FDA для некоторых форм солидных опухолей взрослых и детей, хроническом миелолейкозе, а также желудочно-кишечных стромальных опухолях. Эффективность одного иматиниба у пациентов с рецидивирующей карциномой яичников оставляет желать лучшего. Испытание иматиниба, перорально по 600 мг ежедневно в течение 6 недель и повторением циклов в отсутствие данных за прогрессирование было проведено у больных с рецидивирующим раком яичников, резистентным к препаратам платины и таксанам. Это исследование зарегистрировало 6,6% частичных ответов [29].

GOG также провел II фазу исследования иматиниба в дозе 400 мг перорально два раза в день, у больных с рецидивирующим и распространенным раком яичников [29]. Только у 9 из 56 больных время до прогрессирования составило 6 месяцев, тогда как среднее время до прогрессирования не превысило 2 месяцев. Медиана общей выживаемости составила 16 месяцев.

### Торможение PARP

Поли (АДФ-рибозы)-полимеразы (PARP) является ферментом, участвующим в репарации ДНК. Гены супрессоры опухолевого роста (BRCA1,2) участвуют в регуляции пролиферации клеток, обеспечивают стабильность хромосом и репарацию ДНК посредством механизмов гомологичной рекомбинации. Клетки с нарушенной функцией генов, ответственных за гомологичную рекомбинацию, не способны восстанавливать разрывы двойной цепи ДНК, что приводит к нестабильности генома и предрасположенности к злокачественной трансформации. Недавно было показано, что нарушение функции генов, ответственных за гомологичную рекомбинацию, увеличивает чувствительность к ингибированию поли (АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP)-фермента, участвующего в альтернативном BRCA механизме репарации ДНК (механизм репарации оснований).

Олапари́д (AZD2281) препарат, обладающей функцией ингибитора PARP. Доклинические исследования под-

твердили, что BRCA-дефицитные клетки были до 1000 раз более чувствительны к торможению PARP. В свою очередь клетки, которые, были гетерозиготны по мутации BRCA были нечувствительны к ингибиторам PARP. Этот факт позволил предположить, что терапевтический индекс для противоопухолевой терапии может присутствовать в BRCA-ассоциированном раке яичников [30-32].

В первой фазе исследования, проведенной PC Fong et al. из 46 пациентов с мутациями BRCA зафиксирован лечебный эффект 41%. Медиана длительности ответа составила 30 недель. Ответы были более частыми в платино-чувствительной группе, но они также зарегистрированы и у платино-резистентных больных [33].

## Резюме

В настоящее время целый ряд таргетных препаратов проходит оценку в схемах лечения злокачественных новообразований яичников. Наиболее перспективными пока представляются препараты, направленные на торможение ангиогенеза. Сочетание таргетной терапии и существующих химиотерапевтических препаратов приводит к значительному увеличению токсичности, что служит лимитирующим фактором в продолжении исследований в этом направлении. Однако, достигнутые на сегодняшний день, пока еще скромные успехи таргетной терапии рака яичников диктуют необходимость продолжения как генетических исследований, так и клинических испытаний новых препаратов в лечении этой наиболее сложной категории онкогинекологических больных.

## Литература

1. Носов Д. А. *Гефитиниб* (иресса) : уроки и перспективы клинического применения у больных злокачественными новообразованиями / Д. А. Носов, С. А. Тюляндин // *Совр. онкол.* — 2005. — Т.7, № 4. — С. 53-55.
2. *Гертгейн Е.С., Кушлинский Н.Е.* Биологические маркеры рака молочной железы: методологические аспекты и клинические рекомендации. // *Маммология.* — 2005 (1). — P.65-9.
3. Ferrara N. The role of VEGF in the regulation of physiological and pathological angiogenesis // *EXS.* — 2005. — Vol.94. — P.209-31.
4. Bachelder R.E., Wendt M.A., Mercurio A.M. Vascular endothelial growth factor promotes breast carcinoma invasion in an autocrine manner by regulating the chemokine receptor CXCR4 // *Cancer Res.* — 2002. — Vol.62 (24). — P.7203-6.
5. Miralem T., Steinberg R., Price D., Avraham H. VEGF(165) requires extracellular matrix components to induce mitogenic effects and migratory response in breast cancer cells // *Oncogene.* — 2001. — Vol.20 (39). — P.5511-24.
6. Hupfl G., Ogunshola O., and Gassmann M., «HIFs and tumors—causes and consequences // *American Journal of Physiology.* — 2004. — Vol. 286, no. 4. — P. R608–R623.
7. Sandler, R. Gray, M.C. Perry, et al., Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer // *The New England Journal of Medicine.* — 2006. — Vol. 355, no. 24, P.2542-2550.
8. Burger RA., Sill M.W., Monk B.J., Greer B.E., and Sorosky J.I., Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group study // *Journal of Clinical Oncology.* — 2007. — Vol. 25. — P.5165-5171.
9. Cannistra S.A., Matulonis U.A., Penson R.T., et al., Phase II study of bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer or peritoneal serous cancer // *Journal of Clinical Oncology.* — 2007. — Vol. 25, нет. 33. — P.5180-5186.
10. Garcia A.A., Hirte H., Fleming G., et al., Phase II clinical trial of bevacizumab and low-dose metronomic oral cyclophosphamide in recurrent ovarian cancer: a trial of the California, Chicago, and Princess Margaret Hospital phase II consortia // *Journal of Clinical Oncology.* — 2008. — Vol. 26, no. 1. — P. 76–82.
11. Han E.S., Lin P., and Wakabayashi M., Current status on biologic therapies in the treatment of epithelial ovarian cancer // *Current Treatment Options in Oncology.* — 2009. — Vol. 10, no. 1-2. — P. 54-66.
12. Nathan P.D., Judson I., Padhani A., et al., A phase I study of combretastatin A4 phosphate (CA4P) and bevacizumab in subjects with advanced solid tumors // *Journal of Clinical Oncology.* — 2008. — Vol. 26. — P.3550.
13. Byrne A.T., Ross L., Holash J., et al., Vascular endothelial growth factor-trap decreases tumor burden, inhibits ascites, and causes dramatic vascular remodeling in an ovarian cancer model // *Clinical Cancer Research.* — 2003. — Vol. 9, no. 15. — P.5721-5728.
14. Tew W.P., Colombo N., and Ray-Coquard I., VEGF-Trap for patients with recurrent platinum-resistant epithelial ovarian cancer: preliminary results of a randomized, multicenter phase II study // *Journal of Clinical Oncology.* 2007. — Vol.25. — P.5508.
15. Ashman L.K., The biology of stem cell factor and its receptor c-kit // *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology.* — 1999. — Vol. 31, no. 10. — P.1037-1051.
16. Vliagoftis H., Worobec A.S., and Metcalfe D.D., The protooncogene c-kit and c-kit ligand in human disease // *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* — Vol. 100, no. 4, pp. 435–440, 1997.
17. Fischer-Colbrie J., Witt A., Heinzl H., et al., EGFR and steroid receptors in ovarian carcinoma: comparison with prognostic parameters and outcome of patients // *Anticancer Research.* — 1997. — Vol. 17, no. 1. — P.613–619.
18. Sirotnak F.M., Zakowski M.F., Miller V.A., Scher H.I., and MG Kris, Efficacy of cytotoxic agents against human tumor xenografts is markedly enhanced by coadministration of ZD1839 (Iressa), an inhibitor of EGFR tyrosine kinase // *Clinical Cancer Research.* — 2000. — Vol. 6. — P. 4885–4892.

19. *Nimeiri H.S., Oza A.M., Morgan R.J., et al.*, Efficacy and safety of bevacizumab plus erlotinib for patients with recurrent ovarian, primary peritoneal, and fallopian tube cancer: a trial of the Chicago, PMH, and California Phase II consortia // *Gynecologic Oncology*. – 2008. – Vol. 110, no. 1. – P. 49-55.
20. *Gordon A.N., Finkler N., Edwards R.P., et al.* Efficacy and safety of erlotinib HCl, an epidermal growth factor receptor (HER1/EGFR) tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced ovarian carcinoma: results from a phase II multicenter study // *International Journal of Gynecological Cancer*. – 2005. – Vol.15. – P.785-792.
21. *Gordon M.S., Matei D., Agbajanian C., et al.*, Clinical activity of pertuzumab (rhuMab 2C4), a HER dimerization inhibitor, in advanced ovarian cancer: potential predictive relationship with tumor HER2 activation status // *Journal of Clinical Oncology*. – 2006. – Vol.24, no. 26. – P.4324-4332.
22. *Kaye S.B., Poole C.J., and Bidzinski M.*, A randomized phase II study evaluating the combination of carboplatin-based chemotherapy with pertuzumab versus carboplatin-based therapy alone in patients with relapsed, platinum sensitive ovarian cancer // *Journal of Clinical Oncology*. – 2008. – Vol.26. – P.5520.
23. *Amler L., Makbija S., and Januario T.*, HER pathway gene expression analysis in a phase II study of pertuzumab + gemcitabine vs. gemcitabine + placebo in patients with platinum-resistant epithelial ovarian cancer // *Journal of Clinical Oncology*. – 2008. – Vol.26. – P.5552.
24. *Wilhelm S.M., Adnane L., Newell P., Villanueva A., Llovet J.M., and Lynch M.*, Preclinical overview of sorafenib, a multikinase inhibitor that targets both Raf and VEGF and PDGF receptor tyrosine kinase signaling // *Molecular Cancer Therapeutics*. – 2008. – Vol. 7, no. 10. – P. 3129-3140.
25. *Azad N.S., Posadas E.M., Kwitkowski V.E., et al.*, Combination targeted therapy with sorafenib and bevacizumab results in enhanced toxicity and antitumor activity // *Journal of Clinical Oncology*. – 2008. – Vol.26, no. 22. – P.3709-3714.
26. *Matei D., Sill M.W., DeGeest K., and Bristow R.E.*, Phase II trial of sorafenib in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer (EOC) or primary peritoneal cancer (PPC): a gynecologic oncology group study // *Journal of Clinical Oncology*. – 2008. – Vol. 26. – P.5537.
27. *Welch S., Hirte H., Elit L., et al.*, CA125 response as a marker of clinical benefit in patients with recurrent ovarian cancer treated with gemcitabine and sorafenib- a trial of the PMH phase II consortium // *Journal of Clinical Oncology*. – 2007. – Vol. 25. – P.5519.
28. *Schilder R.J., Sill M.W., Lee R.B., et al.*, Phase II evaluation of imatinib mesylate in the treatment of recurrent or persistent epithelial ovarian or primary peritoneal carcinoma: a gynecologic oncology group study // *Journal of Clinical Oncology*. – 2008. – Vol.26. – P.3418-3425.
29. *Coleman R.L., Broaddus R.R., Bodurka D.C., et al.*, Phase II trial of imatinib mesylate in patients with recurrent platinum- and taxane-resistant epithelial ovarian and primary peritoneal cancers // *Gynecologic Oncology*. – 2006. – Vol.101, no. 1. – P.126-131.
30. *Amü J.-C., Spenlebauer C., and de Murcia G.*, The PARP superfamily // *BioEssays*. – 2004. – Vol.26. – P. 882–893.
31. *Ashworth A.*, A synthetic lethal therapeutic approach: poly(ADP) ribose polymerase inhibitors for the treatment of cancers deficient in DNA double-strand break repair // *Journal of Clinical Oncology*. – 2008. – Vol.26, no. 22. – P.3785-3790.
32. *Fong P.C., Spicer J., Reade S., et al.*, Phase I pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamic (PD) evaluation of a small molecule inhibitor of poly ADP-ribose polymerase (PARP), KU-0059436 (Ku) in patients (p) with advanced tumours // *Journal of Clinical Oncology*. – 2006. – Vol. 24, no. 18S. – P.3022.
33. *Fong P.C., Boss D.S., Yap T.A., et al.*, Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers // *The New England Journal of Medicine*. – 2009. – Vol. 361, no. 2. – P.123-134.