

# Сучасні рекомендації медикаментозного лікування епітеліальних пухлин яєчників

П. І. Гордійчук, М. В. Дороніна

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

На сьогодні рак яєчників залишається основною причиною смерті жінок від онкологічних захворювань у всьому світі. У більшості випадків це захворювання діагностується на пізній стадії, важко піддається лікуванню, часто рецидивує та швидко прогресує з невтішним прогнозом щодо тривалості загальної виживаності. Успішність лікування раку яєчників залежить від радикальності хірургічного втручання та медикаментозного лікування, однак останнє характеризується високою токсичністю. Стандарним складником медикаментозної терапії є платиновмісні схеми лікування. При досягненні позитивного результату після 4–6 курсів хімієтерапії обґрунтованим є призначення спеціальної терапії в підтримувальному режимі залежно від наявності/відсутності мутацій *BRCA1/BRCA2* та HRD-статусу пухлини. Однак, попри сучасні досягнення в медицині за останні десятиріччя, рівень загальної виживаності суттєво не підвищився.

Рак яєчників – це захворювання, для якого притаманні часті рецидиви та прогресії. І прогноз захворювання тим кращий, чим пізніше настане прогресія. Досить складним залишається питання підбору медикаментозної терапії в разі рецидиву/прогресії захворювання, оскільки відсутні обґрунтовані рекомендації щодо застосування схем хімієпрепаратів. Також відсутні надійні предиктори чутливості до препаратів хімієтерапії, є лише 6-місячний інтервал щодо лікування препаратами платини, який також є неточним. Проведені клінічні дослідження підтвердили чутливість пухлин яєчників до платини та PARP-інгібіторів, за наявності мутацій у *BRCA1/BRCA2* та інших генах гомологічної рекомбінації. При *BRCA1/BRCA2*-негативних пухлин чутливість до хімієтерапевтичних препаратів, включно з платиновмісними, залишається недостатньо вивченою. Тому важливим завданням є пошук нових предикторів чутливості до препаратів платини, які допоможуть вибрати максимально персоналізоване лікування та уникнути зайвої токсичності.

**Ключові слова:** рак яєчників, циторедуктивна хірургія, медикаментозне лікування, платиновмісна хімієтерапія, предиктори чутливості, персоналізоване лікування раку яєчників.

## Modern recommendations for the medical treatment of epithelial ovarian tumors

P. I. Gordiichuk, M. V. Doronina

Nowadays, ovarian cancer remains the leading cause of death from cancer in women worldwide. In most cases, this disease is diagnosed at a late stage, it is difficult to treat, and it often recurs and progresses rapidly with a poor prognosis for overall survival. The success of ovarian cancer treatment depends on the radicality of surgical intervention and drug treatment, but the last one is characterized by high toxicity. The standard component of drug therapy is platinum-based chemotherapy. If a positive result is achieved after 4–6 courses of chemotherapy, it is justified to prescribe special therapy in a maintenance regimen depending on the presence/absence of *BRCA1/BRCA2* mutations and HRD status of the tumor. However, despite of modern achievements in medicine over the past decades, the overall survival rate has not increased significantly.

Ovarian cancer is a disease which is characterized by frequent recurrence and progressions. And the prognosis of the disease is better the later the progression occurs. The issue of selecting drug therapy in case of recurrence/progression of the disease remains quite difficult, since there are no clear recommendations for the use of chemotherapy regimens. Also, the reliable predictors of sensitivity to chemotherapy drugs are absent, there is only a 6-month interval for treatment with platinum drugs, which is also inaccurate. Clinical studies have confirmed the sensitivity of ovarian tumors to platinum and PARP inhibitors in the presence of mutations in the *BRCA1/BRCA2* genes and other homologous recombination genes. In *BRCA1/BRCA2* negative tumors, sensitivity to chemotherapeutic drugs, including platinum-containing drugs, remains insufficiently studied. Therefore, an important task is to find new predictors of sensitivity to platinum drugs that will help to choose the most personalized treatment and avoid unnecessary toxicity.

**Keywords:** ovarian cancer, cytoreductive surgery, drug treatment, platinum-based chemotherapy, sensitivity predictors, personalized ovarian cancer treatment.

Рак яєчників – це злоякісне захворювання репродуктивної системи жінки, що об'єднує групу гетерогенних новоутворень із різними морфологічними особливостями та здатністю до прогресування. На сьогодні цей вид орфанного раку є основною причиною смерті жінок від онкологічних захворювань по всьому світу. Згідно з даними Global Cancer Statistic, у світі за 2022 р. зареєстровано близько 324 000 нових випадків захворювань на рак яєчників [1]. Це захворювання зай-

має друге місце серед причин смертності жінок від раку гінекологічної локалізації [1]. В Україні за 2022 р. відповідно до даних канцер-реєстру зареєстровано близько 2506 нових випадків раку яєчників та 1136 випадків смертей від цього захворювання [2].

**Етіологія.** Відомі основні фактори, що підвищують ризик розвитку раку яєчників: відсутність статевого партнера [3], безпліддя [4, 5], ожиріння [6], ендометріоз [7, 8], наявність мутацій у генах *BRCA1/BRCA2* [9, 10],

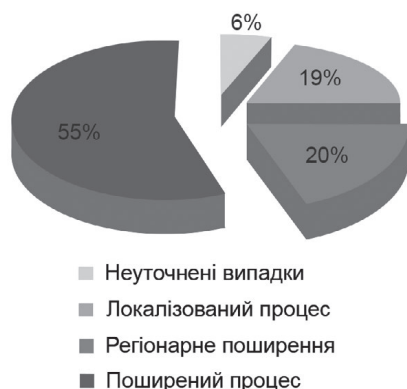


Рис. 1. Частота виявлення раку яєчників на різних стадіях

обтяжливий сімейний анамнез раку яєчників [11, 12], отримання замісної гормональної терапії препаратів естрогену [13, 14], синдром Лінча [15]. Однак найбільш значущим фактором ризику залишається генетична схильність.

Підвищений ризик розвитку низькодиференційованого серозного раку зумовлений наявністю мутацій у *BRCA* та інших генах системи гомологічної рекомбінації, включно з *TP53* (наявний майже в 97% пухлин), *EMSY*, *RAD51*, *ATM*, *BARD1*, *BRIP1*, *ATR*, *PALB2*, *RB1* і *CDKN2A*, які виявляються в 11% пацієнтів із такою патологією [16].

**Діагностика.** Рак яєчників, на жаль, у більшості випадків діагностується на пізніх стадіях захворювання (рис. 1) [17], важко піддається лікуванню та має несприятливий прогноз щодо загальної виживаності. На ранній стадії захворювання 5-річна виживаність становить близько 70–90%, а на пізніх – близько 30% і менше [17].

Основною причиною пізньої діагностики цього захворювання є відсутність симптомів на ранніх стадіях [18]. Також значну негативну роль відіграє недостатня обізнаність жінок про важливість щорічних скринінгових оглядів у гінеколога.

Основними симптомами раку яєчників є такі: здуття живота, розлад травлення, відчуття переповнення або дискомфорту в животі, закрепи, часте сечовипускання, відчуття здавлення в органах малого таза, аномальні вагінальні кровотечі, втомлюваність, біль у спині, блювання. Як правило, такі симптоми з'являються лише на пізніх стадіях, тому діагностика на ранніх стадіях раку яєчника зазвичай утруднена й нерідко виявляється знахідкою при дослідженні іншої патології.

Станом на сьогодні, надійного скринінгового методу діагностики раку яєчників немає, але розроблено програми обстеження для поліпшення ранньої діагностики та збільшення шансів для досягнення радикальності лікування. Зазначені програми включають такі обстеження: ретельний збір анамнезу життя; гінекологічний огляд; ультразвукове дослідження органів малого таза (трансабдомінальне та трансвагінальне); СА-125 у сироватці крові; комп'ютерна томографія (КТ) органів грудної клітки, черевної порожнини, малого таза; магнітно-резонансна томографія органів черевної порожнини, малого таза.

Для встановлення остаточного діагнозу раку яєчників необхідне гістологічне дослідження зразків пухлини, отриманих шляхом діагностичної біопсії або хірургічного втручання. Достатня кількість тканини дає змогу провести генетичне тестування пухлини для терапевтичної стратифікації, особливо це важливо, якщо планується неoad'ювантна хіміотерапія (НХТ). Також за наявності плеврального випоту чи асцити слід виконати пункцію з цитологічним дослідженням аспірата для встановлення остаточної стадії захворювання.

**Підтипи.** Рак яєчників представлений двома основними підтипами: епітеліальним та неепітеліальним (рис. 2) [19].

Епітеліальні пухлини є найпоширенішими у невагітних жінок (85–90% серед інших типів), із них найчастішими підтипами є серозний рак високого ступеня злоякісності (70%), ендометріодний (10%),

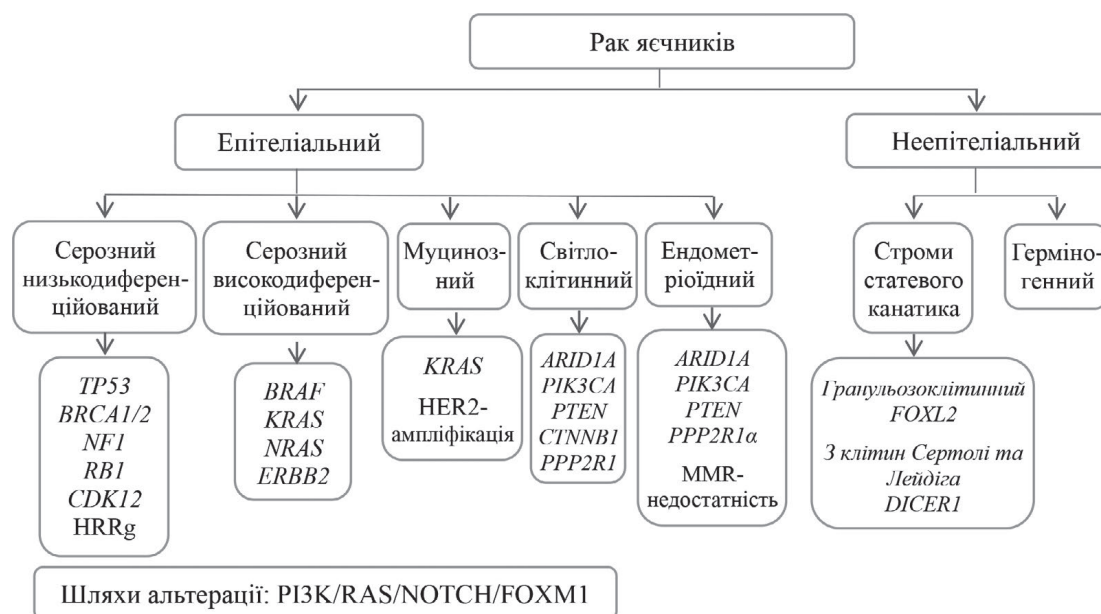


Рис. 2. Підтипи раку яєчників

світлоклітинний (10%), муцинозний (3%) та низькокодиференційований серозний (< 5%) [20]. Кожен підтип являє собою окреме захворювання з різною локалізацією виникнення, патогенезом, клінічними особливостями та прогнозом.

**Стадіювання та стратифікація ризиків.** Усім пацієнткам, у яких діагностовано рак яєчників, слід пройти хірургічне стадіювання відповідно до класифікації стадій Міжнародної федерації гінекології та

акушерства (International Federation of Gynecology and Obstetrics – FIGO) та системи оцінювання пухлини, лімфатичних вузлів, метастазів (система стадіювання “tumor, node, metastasis” – TNM, 8-ме видання) (таблиця) [21] для визначення подальших методів лікування та моніторингу захворювання. Обов'язково має бути встановлено гістотип і первинну локалізацію пухлини (яєчник, маткова труба або очеревина) та стадію для правильного планування лікування.

**Стадіювання раку яєчників, маткових труб та перитонеального раку (FIGO, AJCC, TNM, 8-ме видання)**

АJCC стадія	TNM стадія	FIGO стадія	ВИЗНАЧЕННЯ СТАДІЇ
I	T1N0M0	I	Пухлина уражує тільки яєчники (один або два) або маткову трубу(и) (T1). Відсутні ураження регіонарних лімфатичних вузлів (N0) та віддалені метастази (M0)
IA	T1aN0M0	IA	Пухлина обмежена одним яєчником (капсула інтактна) чи матковою трубою; пухлинні прояви на зовнішній поверхні яєчника чи маткової труби відсутні, в асцитичній рідині чи змивах з очеревини відсутні злоякісні клітини (T1a). Відсутні ураження регіонарних лімфатичних вузлів (N0) та віддалені метастази (M0)
IB	T1bN0M0	IB	Пухлина обмежена двома яєчниками (капсула інтактна) чи матковими трубами; відсутні ознаки пухлини на зовнішній поверхні яєчника чи маткових трубах, в асцитичній рідині чи змивах з очеревини відсутні злоякісні клітини (T1b). Відсутні ураження регіонарних лімфатичних вузлів (N0) та віддалені метастази (M0)
IC	T1cN0M0	IC	Пухлина обмежена одним чи двома яєчниками або матковими трубами з будь-якою з таких характеристик: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Розрив капсули під час операції (IC1 стадія).</li> <li>• Наявність пухлини на зовнішній поверхні хоча б одного яєчника чи маткових труб або розрив капсули перед операцією (IC2 стадія).</li> <li>• Злоякісні клітини наявні в асцитичній рідині або перитонеальних змивах (IC3 стадія).</li> </ul> Відсутні ураження регіонарних лімфатичних вузлів (N0) та віддалені метастази (M0)
II	T2N0M0	II	Пухлина захоплює один/обидва яєчники або маткові труби з поширенням на інші органи (наприклад, матку, сечовий міхур, сигмоподібну чи пряму кишку) в межах таза або наявний первинний рак очеревини (T2). Відсутні ураження регіонарних лімфатичних вузлів (N0) та віддалені метастази (M0)
IIA	T2aN0M0	IIA	Поширення та/або імплантаційні метастази в матці та/або маткових трубах чи яєчниках (T2a). Відсутні ураження регіонарних лімфатичних вузлів (N0) та віддалені метастази (M0)
IIB	T2bN0M0	IIB	Поширення на зовнішню поверхню чи імплантаційні метастази в інші прилеглі органи таза, як-от сечовий міхур, сигмоподібна чи пряма кишка (T2b). Відсутні ураження регіонарних лімфатичних вузлів (N0) та віддалені метастази (M0)
IIIA1	T1 чи T2N1M0	IIIA1	Пухлина уражує один/обидва яєчники, або маткові труби, або наявний первинний рак очеревини (T1), з поширенням чи проростанням у прилеглі органи таза (T2). З метастазами в тазові та/чи парааортальні лімфатичні вузли. Відсутні віддалені метастази (M0)
IIIA2	T3aN0 чи N1M0	IIIA2	Пухлина уражує один/обидва яєчники, або маткові труби, або наявний первинний рак очеревини з поширенням чи проростанням в органи, що розміщені поза межами таза. Під час хірургічного втручання відсутні макроскопічні вогнища раку в черевній порожнині (поза межами таза), але наявні мікроскопічні метастази в черевній порожнині (T3a). З/без ураження заочеревинних лімфатичних вузлів (N0 чи N1). Відсутні віддалені метастази (M0)
IIIB	T3bN0 чи N1M0	IIIB	Пухлина уражує один/обидва яєчники, або маткові труби, або наявний первинний рак очеревини з поширенням чи проростанням в органи, що розміщені поза межами таза. Наявні макроскопічні метастази раку, але за розміром не більше ніж 2 см (T3b). З/без ураження заочеревинних лімфатичних вузлів (N0 чи N1), але відсутні метастази в паренхімі печінки чи селезінки або інші віддалені метастази (M0)
IIIC	T3cN0 чи N1M0	IIIC	Пухлина уражує один/обидва яєчники, або маткові труби, або наявний первинний рак очеревини з поширенням чи проростанням в органи, що розміщені поза межами таза. Наявні макроскопічні метастази раку за розміром понад 2 см, у тому числі можуть бути на поверхні печінки чи селезінки (T3c). З/без ураження заочеревинних лімфатичних вузлів (N0 чи N1), але відсутні метастази в паренхімі печінки чи селезінки або інші віддалені метастази (M0)
IVA	Будь-який T, будь-який N, M1a	IVA	Плевральний випіт із позитивною цитологією за відсутності інших віддалених метастазів та метастазів у заочеревинні лімфатичні вузли (M0)
IVB	Будь-який T, будь-який N, M1b	IVB	Паренхіматозні метастази в печінці або селезінці, чи метастази у віддалені лімфатичні вузли; наявні метастази в інші позаочеревинні органи, як-от легені та кістки (M1b)

*Примітки:* Tx – первинну пухлину неможливо оцінити; T0 – первинна пухлина не візуалізується; Nx – регіонарні лімфатичні вузли не можуть бути оцінені через відсутність необхідної інформації; AJCC – American Joint Committee on Cancer (Американський об'єднаний комітет із боротьби проти раку).

Прогноз для пацієток із раком яєчників передусім залежить від радикальності хірургічного втручання [22]. Сучасним стандартом лікування вперше виявленого раку яєчників є поєднання оптимальної циторедуктивної хірургії та хімієтерапії препаратами платини. Передопераційні методи візуалізації можуть допомогти спрогнозувати ймовірність субоптимальної циторедуктивної операції [23], але щодо канцероматозу – під час КТ та позитронно-емісійної КТ не завжди можна його візуалізувати [24]. Тому якщо після обстеження пацієнтка є кандидаткою для виконання циторедуктивного хірургічного втручання, слід проводити хірургічне стадіювання (лапароскопічним доступом) для визначення ступеня захворювання та потенційної можливості виконання оптимальної циторедукції.

Метою хірургічного втручання при ранньому раку яєчників є досягнення повного видалення пухлини та проведення адекватного стадіювання, що включає: лапаротомію; детальну ревізію всієї черевної порожнини; перитонеальні змиви з цитологічним дослідженням; біопсію з усіх видимих вогнищ ураження та всіх ділянок черевної порожнини; двосторонню сальпінгофоректомію; гістеректомію; оментектомію; апендектомію при муцинозному раку; системну тазову та парааортальну лімфаденектомію [25].

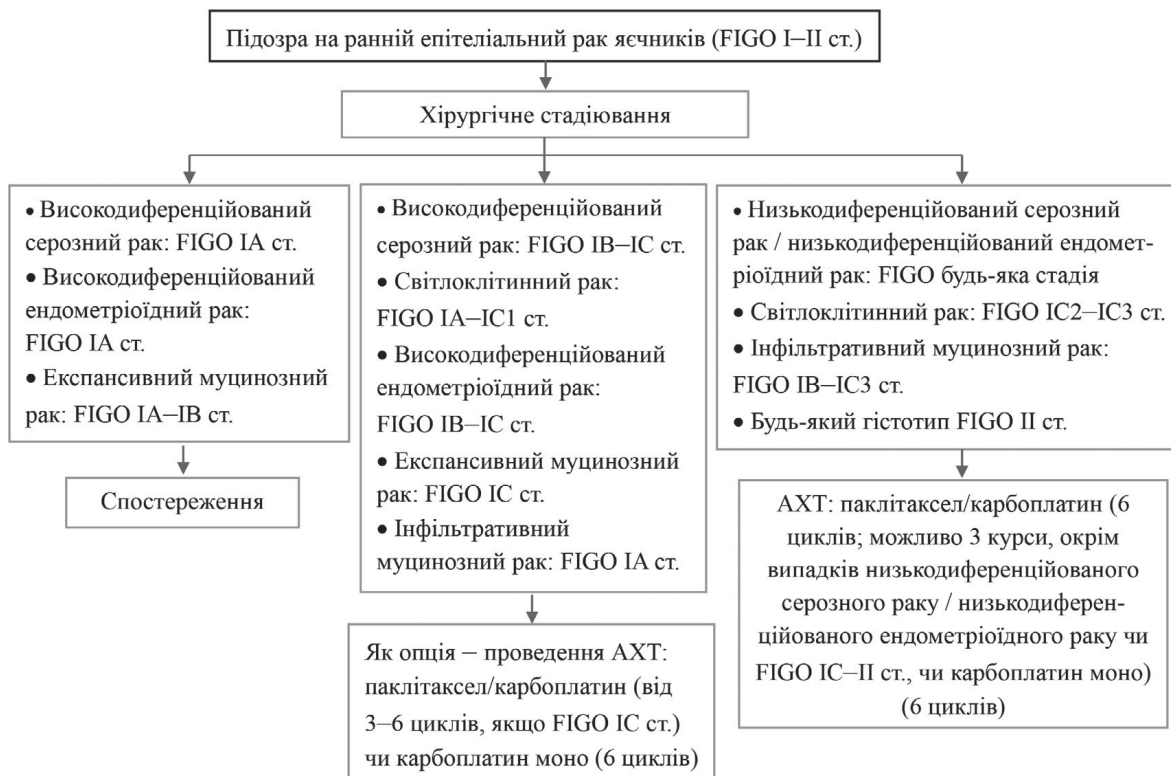
Дисекція тазових і парааортальних лімфатичних вузлів із метою стадіювання необхідна лише в разі пухлин високого ступеня злоякісності, оскільки частота метастазування в лімфатичні вузли пацієток із високодиференційованим епітеліальним чи муцинозним раком становить менше ніж 1% [26]. У молодих пацієток можна розглянути можливість проведення органозберігальної операції, але після повного обгово-

рення з пацієнткою потенційних ризиків. Пацієнткам із будь-яким гістотипом IA або IC I–II стадії з однобічним ураженням яєчників і сприятливим гістологічним діагнозом (тобто пухлиною низького ступеня злоякісності) можливе збереження контралатерального яєчника та матки в поєднанні з іншими рекомендованими процедурами хірургічного стадіювання [27].

**Медикаментозне лікування.** Системна хімієтерапія (ХТ) широко застосовується на всіх етапах лікування раку яєчників. На ранніх стадіях – як ад'ювантна, на пізніх стадіях – як періопераційна або паліативна.

Відбір пацієток для проведення ад'ювантної хімієтерапії залежить від гістологічного підтипу та стадії пухлини. При високодиференційованому серозному, ендометріодному та муцинозному раку яєчників на стадії IA після оперативного втручання рекомендується тільки спостереження. Проте залишається відкритим питання про користь ад'ювантного лікування при світлоклітинному типу раку IA, IB та IC1 стадій; ендометріодному раку низького ступеня злоякісності та серозному раку низького ступеня злоякісності IB/C [28].

Стандартними схемами лікування раку яєчників є платиновмісні режими. Ад'ювантна хімієтерапія, за результатами численних клінічних досліджень та їх метааналізів (включно з дослідженнями ACTION, ICON1) [29, 30], справляє значний вплив на безрецидивне виживання та подовження тривалості загальної виживаності. Як ад'ювантне лікування при I–II стадіях рекомендується проведення 3 або 6 циклів хімієтерапії (рис. 3) [25] (при IC–II стадіях пухлини та при серозному раку високого ступеня злоякісності – 6 циклів): карбоплатин/паклітаксел чи карбоплатин моно.



**Рис. 3. Лікування I–II стадій раку яєчників**

Примітка: АХТ – ад'ювантна хімієтерапія.

Згідно з даними, отриманими в результаті дослідження ICON3 (I–IV ст.), не було виявлено вірогідної різниці у тривалості загальної виживаності у групах монотерапії карбоплатином та поліхімієтерапії (карбоплатин + паклітаксел / циклофосфамід + доксорубіцин + цисплатин). Однак у групах комбінованої терапії спостерігалася вища токсичність, ніж у групі монотерапії карбоплатином [31].

Дані, отримані в результаті проведення клінічного дослідження GOG, показали, що 6 курсів хімієтерапії з включенням карбоплатину вірогідно не знижують ризик рецидиву захворювання порівняно з 3 курсами, проте підвищують токсичність терапії [32]. Лише для пацієнтів із серозним раком лікувальний ефект зростає при застосуванні 6 циклів хімієтерапії [33].

Стандартною системною терапією для пацієнтів із III–IV стадією захворювання є комбінація таких пре-

паратів (рис. 4) [25]: карбоплатин + паклітаксел + бевацизумаб до 6 циклів (1 раз на 3 тижні).

Доцільність застосування бевацизумабу в цій терапевтичній комбінації обґрунтовується результатами клінічного дослідження (ICON7), яке продемонструвало збільшення періодів безрецидивної та загальної виживаності при додаванні його до схеми лікування [34]. Однак результати клінічного дослідження GOG-218 не показали жодних переваг від додавання бевацизумабу до схеми лікування – показники безрецидивної та загальної виживаності в контрольних групах суттєво не відрізнялися [35].

Міжнародні рекомендації пропонують 3-тижневий режим введення хімієтерапії, але досить цікавими є результати дослідження MITO-7, в якому пацієнтки з епітеліальним раком яєчників IC–IV стадії отримували карбоплатин + паклітаксел у стандартному (3-тижнево-

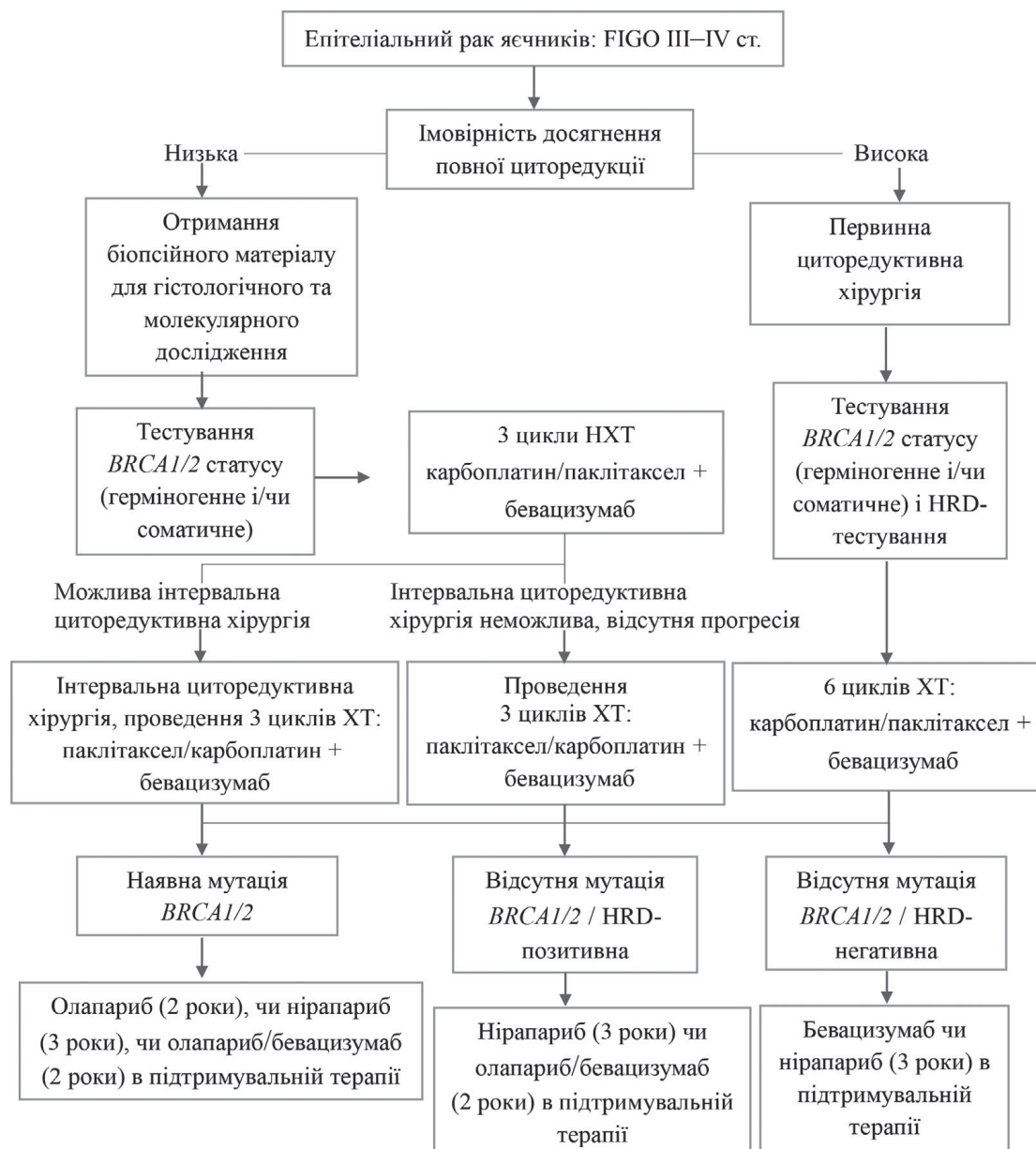


Рис. 4. Лікування III–IV стадії раку яєчників

му) та щотижневому режимі. Показники безрецидивної та загальної виживаності суттєво не відрізнялися, проте токсичність хіміотерапії була вищою в когорті пацієнок, які отримували 3-тижневу схему лікування [36].

Внутрішньоочеревинна хіміотерапія в поєднанні із системною хіміотерапією може застосовуватися для лікування серозного раку високого ступеня злоякісності на пізніх стадіях захворювання за такою схемою: паклітаксел 135 мг/м<sup>2</sup> внутрішньовенно в 1-й день, карбоплатин AUC 6 (AUC – площа під фармакінетичною кривою) внутрішньоочеревинно в 1-й день і паклітаксел 60 мг/м<sup>2</sup> внутрішньоочеревинно на 8-й день, загалом не менше 6 циклів [37]. Мета-аналіз п'яти рандомізованих клінічних досліджень із застосуванням післяопераційної внутрішньоочеревинної хіміотерапії показав перевагу в поліпшенні безрецидивної та загальної виживаності порівняно з режимами внутрішньовенної хіміотерапії у пацієнтів із невеликим резидуальним об'ємом пухлини (< 1 см) або без залишкових явищ після операції [38].

Гіпертермічна внутрішньовенна періопераційна ХТ в першій лінії була досліджена в OVHPEC (рандомізованому дослідженні III фази), в якому порівнювали НХТ з подальшим хірургічним втручанням з або без гіпертермічної хіміотерапії (ГПХТ) [39]. Дослідження показало значно більшу виживаність і тривалість безрецидивного періоду без підвищення токсичності при застосуванні ГПХТ. Проте дисбаланс таких прогностичних факторів, як гістотип пухлини, відсутність стратифікації на основі загальноновизнаних прогностичних факторів, як-от мутація *BRCA1/2* пухлини та статус дефіциту гомологічної рекомбінації (Homologous recombination deficiency – HRD), а також обмежений розмір вибірки зробили екстраполяцію цих результатів дуже складною. Відповідно до даних вітчизняного аналізу, інтраопераційна гіпертермічна хіміотерапія збільшує тривалість безрецидивної виживаності порівняно з пацієнтами, що отримували тільки циторедуктивне хірургічне лікування, але не значною мірою [40]. В іншому рандомізованому дослідженні HPEC (ГПХТ) не продемонструвала переваг у виживаності над стандартним лікуванням [41]. З огляду на ці проблеми, HPEC продовжує залишатися сферою досліджень і не має розглядатися як стандартна терапія.

Якщо після отриманого лікування (4–6 циклів хіміотерапії + бевацизумаб) пухлина регресує, доцільним є проведення спеціальної терапії в підтримувальному режимі (для стадій III–IV). Для цього рекомендується визначення мутацій у генах *BRCA1/BRCA2* (спадкових або соматичних) та HRD-статусу пухлини. Залежно від результату аналізу, варіанти підтримувальної терапії можуть включати:

1. Монотерапію олапарибом або нірапарибом (у випадку *mBRCA1/BRCA2*) або комбінацією олапариб + бевацизумаб.
2. Нірапариб або комбінація нірапариб + бевацизумаб (для *BRCA1/BRCA2-wt*, HRD-позитивний).
3. Бевацизумаб або нірапариб у монотерапії (при *BRCA1/BRCA2-wt*, HRD-негативний).

Підтримувальну терапію проводять до 2–3 років, залежно від обраного препарату, до прогресування або непереносимої токсичності, що настане раніше.

Рак яєчників – це захворювання, яке часто рецидивує та характеризується стрімким прогресуванням. І прогноз захворювання тим кращий, чим пізніше відбудеться рецидив. Вибір терапії у випадку рецидиву/прогресії захворювання є так званним викликом, і наразі немає чітких рекомендацій щодо її виду у другій лінії. Застосовується хірургічне та медикаментозне лікування.

**Хірургія при рецидиві (прогресуванні) захворювання.** Роль хірургічного втручання у пацієнок із першим рецидивом, що виник більше, ніж через 6 міс. після закінчення платиновмісної ХТ першої лінії, вивчалася в кількох дослідженнях [42–45]. У дослідженні DESKTOP було визначено шкалу робочої групи гінекологічної онкології (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie – AGO) для ідентифікації пацієнок, яким було можливе виконання повної резекції. Для пацієнок, що мали позитивну оцінку за шкалою AGO та яким виконана R0-резекція під час первинної операції, ймовірність досягнення повної резекції на наступній операції становила 76% [42].

Згодом результати дослідження DESKTOP III продемонстрували подовження тривалості загальної та безрецидивної виживаності у пацієнтів із позитивними показниками AGO, що були рандомізовані у групу вторинної циторедуктивної хірургії з подальшою ХТ на основі платини порівняно з пацієнтами, що отримували тільки ХТ без хірургічного лікування [43].

**Медикаментозна терапія рецидиву раку яєчників.** Усі рецидиви (прогресування) раку яєчників поділяються на 2 великі групи залежно від відповіді на попереднє лікування препаратами платини: платиночутливі та платинорезистентні. Додатково виділяють ще одну групу – платинорефрактерні. Платиночутливі – це пухлини, які позитивно зреагували на терапію препаратами платини й спрогресували через 6 міс. або більше після завершення терапії. Платинорезистентні – це пухлини, які спрогресували за часом менше, ніж 6 міс. після завершення платиновмісної терапії. Особливо несприятлива група пацієнтів, які спрогресували під час лікування платиновмісними схемами або протягом 1 міс. після завершення терапії – це платинорефрактерні пухлини [46]. Визначення чутливості або резистентності до препаратів платини за допомогою 6-місячного інтервалу є неточним, тому рішення про повторне застосування препаратів платини у схемах лікування при прогресуванні/рецидиві захворювання потребує клінічного мислення та індивідуального підходу до кожного випадку. У результаті клінічних досліджень були отримані дані про підвищену чутливість пухлин яєчників до препаратів платини та PARP-інгібіторів, за наявності мутацій у *BRCA1/BRCA2* та інших генах гомологічної рекомбінації [47]. Проте користь від застосування цих препаратів у разі продовження захворювання досі досліджується. Щодо *BRCA1/BRCA2*-негативних пухлин – чутливість до хіміотерапевтичних препаратів, включно з препаратами платини, залишається недостатньо вивченою. Такі пухлини потребують нових підходів щодо оцінювання потенційної відповіді на медикаментозне лікування.

Коли пацієнтки не є кандидатками до повторного застосування препаратів платини, застосовують одно-

агентні неплатинові схеми ХТ, які включають введення паклітакселу, топотекану, гемцитабіну, пегільованого доксорубіцину або пероральне приймання циклофосфаміду. Зазначені хіміпрепарати показали помірну активність у пацієток із рецидивом раку яєчників, для яких платина не є більше варіантом лікування, з частотою об'єктивної відповіді 10–15% і медіаною загальної виживаності 10–12 міс. [48–50].

Що стосується вибору конкретної схеми лікування, то на сьогодні немає надійних результатів рандомізованих досліджень, які б підтверджували вищу ефективність одного препарату порівняно з іншим у другій лінії терапії. Вибір терапії має ґрунтуватися на профілі токсичності та індивідуальних особливостях захворювання пацієнтки. Оптимальна тривалість лікування також залишається не визначеною, у клінічних дослідженнях ХТ неплатинови-

ми препаратами проводили до прогресування хвороби або до досягнення неприйнятної токсичності.

## ВИСНОВКИ

Станом на сьогодні основним ефективним методом медикаментозного лікування раку яєчників у першій та другій ліній терапії є схеми, що містять препарати платини. Однак висока токсичність при їх застосуванні не завжди є виправдана, оскільки результати такої терапії не в усіх випадках призводять до очікуваного лікувального ефекту. Тому важливим завданням є пошук нових надійних предикторів чутливості до препаратів хіміотерапії (особливо до препаратів платини), які допоможуть підібрати максимально персоналізоване лікування з уникненням зайвої токсичності від отримання явно неефективної терапії.

## Відомості про авторів

**Гордійчук Прокіп Іванович** – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (067) 277-77-91. *E-mail:* P\_Gordijchuk@ukr.net

ORCID: 0000-0003-2031-8772

**Дороніна Мирослава Вікторівна** – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (096) 724-56-83. *E-mail:* atatochka72@gmail.com

ORCID: 0009-0006-8989-454X

## Information about the authors

**Gordijchuk Prokip I.** – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (067) 277-77-91. *E-mail:* P\_Gordijchuk@ukr.net

ORCID: 0000-0003-2031-8772

**Doronina Myroslava V.** – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (096) 724-56-83. *E-mail:* atatochka72@gmail.com

ORCID: 0009-0006-8989-454X

## ПОСИЛАННЯ

- Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229-63. doi: 10.3322/caac.21834.
- Fedorenko Z, Sumkina O, Zuba V. National Cancer Registry of Ukraine 2021-2022 [Internet]. In: Bulletin of the National Cancer Registry No. 24 "Cancer in Ukraine, 2021-2022". Kyiv: National register of chancery Ukraine; 2023, p. 70-1. Available from: [http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL\\_24/PDF/70-ya.pdf](http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_24/PDF/70-ya.pdf).
- Wentzensen N, Poole EM, Trabert B, White E, Arslan AA, Patel AV, et al. Ovarian Cancer Risk Factors by Histologic Subtype: An Analysis From the Ovarian Cancer Cohort Consortium. *J Clin Oncol.* 2016;34(24):2888-98. doi: 10.1200/JCO.2016.66.8178.
- Jiang YT, Gong TT, Zhang JY, Li XQ, Gao S, Zhao YH, et al. Infertility and ovarian cancer risk: Evidence from nine prospective cohort studies. *Int J Cancer.* 2020;147(8):2121-30. doi: 10.1002/ijc.33012.
- Hanson B, Johnstone E, Dorais J, Silver B, Peterson CM, Hotaling J. Female infertility, infertility-associated diagnoses, and comorbidities: a review. *J Assist Reprod Genet.* 2017;34(2):167-77. doi: 10.1007/s10815-016-0836-8.
- Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer. Ovarian cancer and body size: individual participant meta-analysis including 25,157 women with ovarian cancer from 47 epidemiological studies. *PLoS Med.* 2012;9(4):e1001200. doi: 10.1371/journal.pmed.1001200.
- Zhang L, Yan H. Genetically identification of endometriosis and cancers risk in women through a two-sample Mendelian randomization study. *Sci Rep.* 2024;14(1):8382. doi: 10.1038/s41598-024-58950-7.
- Korchynska O, Khashcha I, Stryzhak D. Oncological aspects of ovarian endometriosis. *Reprod Health Woman.* 2024;1:10-4. doi: 10.30841/2708-8731.1.2024.301575.
- Bhaskaran SP, Chandratre K, Gupta H, Zhang L, Wang X, Cui J, et al. Germline variation in BRCA1/2 is highly ethnic-specific: Evidence from over 30,000 Chinese hereditary breast and ovarian cancer patients. *Int J Cancer.* 2019;145(4):962-73. doi: 10.1002/ijc.32176.
- Łukomska A, Menkiszak J, Gronwald J, Tomiczek-Szwiec J, Szwiec M, Jasiółka M, et al. Recurrent Mutations in BRCA1, BRCA2, RAD51C, PALB2 and CHEK2 in Polish Patients with Ovarian Cancer. *Cancers (Basel).* 2021;13(4):849. doi: 10.3390/cancers13040849.
- Hunn J, Rodriguez GC. Ovarian cancer: etiology, risk factors, and epidemiology. *Clin Obstet Gynecol.* 2012;55(1):3-23. doi: 10.1097/GRF.0b013e31824b4611.
- Gayther SA, Pharoah PD. The inherited genetics of ovarian and endometrial cancer. *Curr Opin Genet Dev.* 2010;20(3):231-8. doi: 10.1016/j.gde.2010.03.001.
- Shi LF, Wu Y, Li CY. Hormone therapy and risk of ovarian cancer in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Menopause.* 2016;23(4):417-24. doi: 10.1097/GME.0000000000000550.
- Koskela-Niska V, Pukkala E, Lytinen H, Ylikorkala O, Dyba T. Effect of various forms of postmenopausal hormone therapy on the risk of ovarian cancer—a population-based case control study from Finland. *Int J Cancer.* 2013;133(7):1680-8. doi: 10.1002/ijc.28167.
- Ketabi Z, Bartuma K, Bernstein I, Malander S, Grönberg H, Björck E, et al. Ovarian cancer linked to Lynch syndrome typically presents as early-onset, non-serous epithelial tumors. *Gynecol Oncol.* 2011;121(3):462-5. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.02.010.
- Lheureux S, Braunstein M, Oza AM. Epithelial ovarian cancer: Evolution of management in the era of precision medicine. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(4):280-304. doi: 10.3322/caac.21559.
- National Cancer Institute; SEER. Cancer Stat Facts: Ovarian cancer 2014–2020 [Internet]. National Cancer Institute; 2020. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html>.
- Lele S. Ovarian Cancer [Internet]. Brisbane (AU): Exon Publications; 2022. doi: 10.36255/exon-publications-ovarian-cancer.
- Banerjee S, Kaye SB. New strategies in the treatment of ovarian cancer: current clinical perspectives and future potential. *Clin Cancer Res.* 2013;19(5):961-8. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2243.
- Prat J. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. FIGO's staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: abridged republication. *J Gynecol Oncol.* 2015;26(2):87-9. doi: 10.3802/jgo.2015.26.2.87.
- Tolstanov OK, Gordijchuk PI, Yashchenko VM, et al. Handbook of an oncologist: classification of malignant tumors according to the TNM system, 8th edition: educational and methodological manual. Zhytomyr: LLC "Buk-Druk Publishing House"; 2022. 214 p.
- Du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J.

- Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multi-center trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer*. 2009;115(6):1234-44. doi: 10.1002/cncr.24149.
23. Jeong SY, Kim TJ, Park BK. Epithelial ovarian cancer: a review of preoperative imaging features indicating suboptimal surgery. *J Gynecol Oncol*. 2020;31(4):e57. doi: 10.3802/jgo.2020.31.e57.
24. Dromain C, Lebouilleux S, Auperin A, Goere D, Malka D, Lombroso J, et al. Staging of peritoneal carcinomatosis: enhanced CT vs. PET/CT. *Abdom Imaging*. 2008;33(1):87-93. doi: 10.1007/s00261-007-9211-7.
25. González-Martín A, Harter P, Leary A, Lorusso D, Miller RE, Pothuri B, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2023;34(10):833-48. doi: 10.1016/j.annonc.2023.07.011.
26. Heitz F, Harter P, Ataseven B, Heikaus S, Schneider S, Prader S, et al. Stage- and Histologic Subtype-Dependent Frequency of Lymph Node Metastases in Patients with Epithelial Ovarian Cancer Undergoing Systematic Pelvic and Paraaortic Lymphadenectomy. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(7):2053-59. doi: 10.1245/s10434-018-6412-y.
27. Fruscio R, Corso S, Ceppi L. Conservative management of early-stage epithelial ovarian cancer: results of a large retrospective series. *Ann Oncol*. 2013;24(1):138-44.
28. Colombo N, Sessa C, du Bois A, Ledermann J, McCluggage WG, McNeish I, et al. ESMO-ESGO Ovarian Cancer Consensus Conference Working Group. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease†. *Ann Oncol*. 2019;30(5):672-705. doi: 10.1093/annonc/mdz062.
29. Trimbos JB, Parmar M, Vergote I, Guthrie D, Bolis G, Colombo N, et al. International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1 and Adjuvant Chemotherapy In Ovarian Neoplasm trial: two parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95(2):105-12.
30. Collinson F, Qian W, Fossati R, Lissoni A, Williams C, Parmar M, et al. ICON1 collaborators. Optimal treatment of early-stage ovarian cancer. *Ann Oncol*. 2014;25(6):1165-71. doi: 10.1093/annonc/mdl116.
31. International Collaborative Ovarian Neoplasm Group. Paclitaxel plus carboplatin versus standard chemotherapy with either single-agent carboplatin or cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in women with ovarian cancer: the ICON3 randomised trial. *Lancet*. 2002;360(9332):505-15. doi: 10.1016/S0140-6736(02)09738-6.
32. Bell J, Brady MF, Young RC, Lage J, Walker JL, Look KY, et al. Gynecologic Oncology Group. Randomized phase III trial of three versus six cycles of adjuvant carboplatin and paclitaxel in early stage epithelial ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2006;102(3):432-9. doi: 10.1016/j.ygyno.2006.06.013.
33. Chan JK, Tian C, Fleming GF, Monk BJ, Herzog TJ, Kapp DS, et al. The potential benefit of 6 vs. 3 cycles of chemotherapy in subsets of women with early-stage high-risk epithelial ovarian cancer: an exploratory analysis of a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2010;116(3):301-6. doi: 10.1016/j.ygyno.2009.10.073.
34. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2011;365(26):2484-96. doi: 10.1056/NEJMoa1103799.
35. Tewari KS, Burger RA, Enserro D, Norquist BM, Swisher EM, Brady MF, et al. Final Overall Survival of a Randomized Trial of Bevacizumab for Primary Treatment of Ovarian Cancer. *J Clin Oncol*. 2019;37(26):2317-28. doi: 10.1200/JCO.19.01009.
36. Pignata S, Scambia G, Katsaros D, Gallo C, Pujade-Lauraine E, De Placido S, et al. Carboplatin plus paclitaxel once a week versus every 3 weeks in patients with advanced ovarian cancer (MITO-7): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(4):396-405. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70049-X.
37. Provencher DM, Gallagher CJ, Parulekar WR, Ledermann JA, Armstrong DK, Brundage M, et al. OV21/PETROC: a randomized Gynecologic Cancer Intergroup phase II study of intraperitoneal versus intravenous chemotherapy following neoadjuvant chemotherapy and optimal debulking surgery in epithelial ovarian cancer. *Ann Oncol*. 2018;29(2):431-8. doi: 10.1093/annonc/mdx754.
38. Hess LM, Benham-Hutchins M, Herzog TJ, Hsu CH, Malone DC, Skrepnek GH, et al. A meta-analysis of the efficacy of intraperitoneal cisplatin for the front-line treatment of ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2007;17(3):561-70. doi: 10.1111/j.1525-1438.2006.00846.x.
39. Van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, Schagen van Leeuwen JH, Schreuder HWR, Hermans RHM, et al. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(3):230-40. doi: 10.1056/NEJMoa1708618.
40. Rybin A. The results of personified ovarian cancer patients with peritoneal carcinomatosis treatment. *Reprod Health Woman*. 2022;7:35-40. doi: 10.30841/2708-8731.7.2022.272470.
41. Lim MC, Chang SJ, Park B, Yoo HJ, Yoo CW, Nam BH, et al. Survival After Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy and Primary or Interval Cytoreductive Surgery in Ovarian Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg*. 2022;157(5):374-383. doi: 10.1001/jamasurg.2022.0143.
42. Harter P, Sehoul J, Reuss A, Hasenburg A, Scambia G, Cibula D, et al. Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer: the Multicenter Intergroup Study DESKTOP II. A project of the AGO Kommission OVAR, AGO Study Group, NOGGO, AGO-Austria, and MITO. *Int J Gynecol Cancer*. 2011;21(2):289-95. doi: 10.1097/IGC.0b013e31820aaafd.
43. Randomized Trial of Cytoreductive Surgery for Relapsed Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(7):704. doi: 10.1056/NEJMx220002.
44. Shi T, Zhu J, Feng Y, Tu D, Zhang Y, Zhang P, et al. Secondary cytoreduction followed by chemotherapy versus chemotherapy alone in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer (SOC-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(4):439-49. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00006-1.
45. Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ, Sabbatini P, Armstrong DK, Walker JL, et al. Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(6):779-91. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30279-6.
46. Davis A, Tinker AV, Friedlander M. "Platinum resistant" ovarian cancer: what is it, who to treat and how to measure benefit? *Gynecol Oncol*. 2014;133(3):624-31. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.02.038.
47. Miller RE, Leary A, Scott CL, Serra V, Lord CJ, Bowtell D, et al. ESMO recommendations on predictive biomarker testing for homologous recombination deficiency and PARP inhibitor benefit in ovarian cancer. *Ann Oncol*. 2020;31(12):1606-22. doi: 10.1016/j.annonc.2020.08.2102.
48. Mutch DG, Orlando M, Goss T, Teneriello MG, Gordon AN, McMeekin SD, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(19):2811-8. doi: 10.1200/JCO.2006.09.6735.
49. Gordon AN, Tonda M, Sun S, Rackoff W, Daxil Study 30-49 Investigators. Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a phase 3 randomized study of recurrent and refractory epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2004;95(1):1-8. doi: 10.1016/j.ygyno.2004.07.011.
50. Spiliopoulou P, Hinsley S, McNeish IA, Roxburgh P, Glasspool R. Metronomic oral cyclophosphamide in relapsed ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2021;31(7):1037-44. doi: 10.1136/ijgc-2021-002467.

*Стаття надійшла до редакції 20.11.2024. – Дата першого рішення 25.11.2024. – Стаття подана до друку 27.12.2024*