

УДК: 618.11-006.6-08:615.03

ДИССЕМИНИРОВАННЫЙ РАК ЯИЧНИКОВ: СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

С.В. Молчанов¹, Л.А. Коломиец^{1,2}

Томский НИИ онкологии, г. Томск¹

ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск²
634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5, e-mail: SergeyMolchanov1980@gmail.com¹

Аннотация

В обзоре представлены данные литературы по вопросам лекарственной терапии рака яичников, в том числе неоадъювантной, интраперитонеальной, гипертермической интраперитонеальной химиотерапии. Обсуждаются перспективы использования таргетной терапии при данной патологии.

Ключевые слова: рак яичников, неоадъювантная химиотерапия, интраперитонеальная химиотерапия, гипертермическая интраперитонеальная химиотерапия, таргетная терапия.

Рак яичников (РЯ) является наиболее частой причиной карциноматоза брюшины среди онкогинекологической патологии [4]. В 2009 г. в Российской Федерации зарегистрировано 12843 вновь заболевших раком яичников, 7759 женщин умерло от данной патологии, стандартизированный показатель заболеваемости в России составляет 10,76 на 100 тыс населения, средний возраст заболевших – 56,7 года. В большинстве случаев выявляется рак яичников III–IV стадий, удельный вес III стадии составляет 40,5 %, IV стадии – 22,2 %, при этом летальность на первом году после постановки диагноза достигает 26,4 % [2]. Основным методом лечения рака яичников является хирургическое вмешательство в сочетании с химиотерапией [3]. Несмотря на то, что в большинстве случаев при первичном лечении диссеминированного рака яичников (ДРЯ) удается достичь полной или частичной регрессии, более чем у половины пациенток в первые 2 года наблюдается рецидив заболевания [44]. По данным ряда авторов, медиана до прогрессирования при данной патологии составляет 18 мес [13, 38].

Для повышения эффективности лечения рака яичников используются различные варианты лекарственной терапии: неоадъювантная химиотерапия (НАХТ), интраперитонеальная химиотерапия, в том числе гипертермическая интраперитонеальная химиотерапия (Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy, HIPEC), таргетная терапия.

Неоадъювантная химиотерапия

Концепция неоадъювантной химиотерапии заключается в проведении предоперационной химиотерапии (ХТ), последующей циторедуктивной операции (промежуточной циторедукции) с назна-

чением в дальнейшем адъювантной ХТ. Мнения специалистов о целесообразности НАХТ неоднозначны. Ряд авторов видят преимущества данного вида лечения в том, что оно обеспечивает большее число оптимальных циторедуктивных операций по сравнению с первичной циторедукцией, меньший объем оперативного вмешательства, соответственно, и меньший объем кровопотери, меньшее количество послеоперационных осложнений, более короткий период госпитализации, лучшее качество жизни у этих больных [28, 47].

По мнению других исследователей, НАХТ не приносит положительного результата при лечении распространенного рака яичников. Метаанализ, включающий результаты лечения 835 больных РЯ III–IV стадий, показал худшие результаты у пациенток, получивших НАХТ [7]. Возможно, это было обусловлено большим распространением опухолевого процесса при IIIc стадии РЯ, более тяжелым общим состоянием пациенток, получавших неоадъювантную химиотерапию по сравнению с больными, подвергшимися первичному циторедуктивному вмешательству, а также включением в группу сравнения пациенток РЯ IIIa–IIIb стадий, позволяющих в большинстве случаев выполнить первичную оптимальную циторедукцию [31].

По результатам крупного рандомизированного исследования, опубликованного в 2010 г. и включающего анализ результатов лечения 718 больных раком яичников IIIc–IV стадий, не было получено статистически значимых различий в показателях общей выживаемости. Медиана общей выживаемости у пациенток, подвергавшихся первичной циторедуктивной операции, составила 29 мес, в то время как у пациенток, получавших

Таблица 1

Результаты лечения больных диссеминированным раком яичников

Авторы	Кол-во больных	Стадия	Оптимальная циторедукция		Медиана выживаемости, мес	
			НАХТ	ПЦ	НАХТ	ПЦ
Steed H. et al., 2006 [40]	116	IIIb–IV	48 %	14 %	-	-
Giannopoulos T. et al., 2006 [17]	64	IIIc–IV	82,9 %	62,1 %	-	-
Kumar L. et al., 2006 [24]	128	IIIc–IV	83 %	13 %	41	42
Hou J.Y. et al., 2007 [22]	172	IV	95 %	71 %	31	20
Vergote I. et al., 2010 [45]	670	IIIc–IV	82 %	46 %	30	29

Примечание: ПЦ – первичная циторедукция.

НАХТ, этот показатель составил 30 мес [45]. Эти результаты сопоставимы с данными метаанализа 21 нерандомизированного исследования, в котором установлено, что НАХТ не показана пациенткам с IIIb или меньшей стадией рака яичников, в то время как неоадьювантная химиотерапия может быть рассмотрена как вариант терапии больных РЯ IIIc–IV стадий [23].

Результаты анализа эффективности неоадьювантной химиотерапии представлены в табл. 1. При проведении НАХТ отмечается большая частота оптимальных циторедуктивных вмешательств (82–95 %), по сравнению с первичной циторедукцией (13–71 %), при этом практически нет различий в медиане выживаемости – 30–41 мес и 20–42 мес соответственно. Таким образом, вопрос о применении неоадьювантной химиотерапии остается предметом активной дискуссии, до конца не определены показания к ее применению, однозначно не доказана ее эффективность.

Интраперитонеальная химиотерапия

Учитывая имплантационный путь метастазирования рака яичников, перспективным направлением лечения ДРЯ является внутрибрюшинная химиотерапия. Основной идеей метода является достижение максимальной концентрации противоопухолевых препаратов в брюшной полости. Использование внутрибрюшинной химиотерапии лимитировано размером очагов остаточной опухоли, поскольку метод является локальным, при этом происходит непосредственный контакт опухоли и препарата, глубина проникновения которого в опухолевую ткань соответствует нескольким миллиметрам [15]. Ряд исследований показал, что при применении карбоплатина в качестве интраперитонеального агента в сыворотке крови наблюдается его концентрация, аналогичная таковой при внутривенном введении, в то время как в брюшной полости концентрация химиопрепарата в 17 раз выше, чем при внутривенном введении [30]. Таким образом, предполагается, что при интраперитонеальном введении карбоплатин оказывает не только локальное, но и системное воздействие. На данный момент продолжает-

ся крупное рандомизированное исследование, изучающее данный феномен у пациенток, подвергшихся субоптимальному циторедуктивному вмешательству [15].

В исследовании, проведенном в РОНЦ им. Н.Н. Блохина, показано, что оптимальная циторедуктивная операция в сочетании с внутрибрюшинной химиотерапией по схеме пакситаксел + цисплатин позволила у всех больных (n=8) достичь полного эффекта. При медиане времени наблюдения 18,5 (10,3–32,9) мес медиана времени до прогрессирования составила 26,5 мес, при удовлетворительной переносимости лечения, отсутствии побочных эффектов III–IV степени [5].

Метаанализ 7 рандомизированных исследований, проведенный National Cancer Institute (NCI) и Gynecologic Oncology Group (GOG) в 2006 г., показал увеличение показателей выживаемости у пациенток группы внутрибрюшной химиотерапии с использованием цисплатина по сравнению с традиционным внутривенным введением. На основании этих данных NCI рекомендует применение интраперитонеальной химиотерапии у больных РЯ с остаточной опухолью менее 10 мм после циторедуктивной операции. Однако на данный момент имеется ряд нерешенных вопросов в отношении использования данного метода лечения. У части больных при интраперитонеальной химиотерапии отмечается высокий уровень токсичности: болевой синдром, гематологические, желудочно-кишечные, неврологические побочные эффекты. Важной проблемой является инфекция, которая может быть вызвана установкой и длительным использованием внутрибрюшинного порта либо его окклюзией [43]. В исследовании GOG из 172 пациенток, получавших внутрибрюшинную химиотерапию, все 6 курсов завершило лишь 42 % больных, при этом 19 % пациенток получили только 1 курс лечения в связи с явлениями токсичности. Несмотря на то, что большинство больных не завершили планируемый объем лечения, общая выживаемость и медиана до прогрессирования были статистически значимо выше, чем в группе сравнения, получавшей внутривенную ХТ [6, 46]. В связи с этим до конца неясным остается вопрос

Таблица 2

Эффективность HIPEC в терапии рака яичников

Авторы	Кол-во больных	III стадия	IV стадия	CC0	5-летняя ОВ	МВ, мес	МВ (CC0), мес
Rufián S. et al., 2006 [36]	19	100 %	-	47 %	37 %	38	-
Helm C.W. et al., 2010 [21]	26	96 %	4 %	58 %	60,3 %	-	-
Roviello F. et al., 2010 [35]	14	100 %	-	79 %	55 %	-	-
Parson E.N. et al., 2011 [32]	51	100 %		40 %	28 %	28,5	47

Примечание: CC0 – максимальная циторедукция, ОВ – общая выживаемость, МВ – медиана выживаемости.

о необходимом количестве курсов внутрибрюшинной химиотерапии.

Таким образом, просматривается перспективность использования внутрибрюшинной химиотерапии. В то же время ряд вопросов – количество курсов, токсичность, возможность использования в неоадьювантном режиме – остается до конца не решенным.

Гипертермическая интраперитонеальная химиотерапия

Идеологией данного вида лечения больных ДРЯ является синергизм эффектов от использования гипертермии и внутрибрюшинной химиотерапии. Это может быть обусловлено рядом факторов: повышенным «захватом» химиопрепарата и, соответственно, повышенным повреждающим действием на опухолевые клетки, увеличением пенетрации лекарственных средств клетками, снижением репаративных процессов опухоли, обусловленным высокой температурой (39–42°C) [41]. Данный метод применяется интраоперационно после завершения циторедукции. Необходимым условием для его проведения является размер остаточных опухолевых узлов, а также специальное оборудование. Гипертермическая интраперитонеальная химиотерапия не показана при размере остаточных опухолевых узлов более 5 мм, что лимитируется глубиной проникновения цитостатиков [12].

Проводится поиск наиболее эффективных препаратов для гипертермической химиотерапии. В условиях гипертермии показано повышение эффективности действия алкилирующих агентов (циклофосфан, ифосфамид), в то же время отмечено антагонистическое действие высокой температуры и паклитаксела [12, 42].

В 2004 г. K.S. Ryu et al. опубликовали результаты ретроспективного исследования, включающего 57 больных РЯ Ic–III стадий, которым во время второй циторедуктивной операции или операции second-look была проведена HIPEC. Показатель общей 5-летней выживаемости у больных с HIPEC был значительно выше, чем в контрольной группе, – 63,4 и 52,8 % соответственно ($p=0,0078$). Особенно отмечено увеличение выживаемости у пациенток с III стадией РЯ – 53,8 и 33,3 % соответственно ($p=0,0015$), в то время как у пациенток с Ic стадией значимых различий не получено [37].

В исследовании, проведенном J. Gori et al. (2005) [18], отмечалось повышение показателей общей и безрецидивной выживаемости у больных РЯ IIIb–IIIc стадий, получивших HIPEC, по сравнению с контрольной группой, однако различия не были статистически значимыми, что, возможно, связано с малым количеством пациенток, включенных в исследование.

Результаты исследований, оценивающих эффективность применения HIPEC, представлены в табл. 2. При гипертермической химиотерапии, несмотря на невысокий уровень выполнения оптимальных циторедукций (40–79 %), наблюдаются удовлетворительные результаты общей выживаемости – 28–60,3 % и медианы выживаемости – 28,5–38 мес, при этом отмечено, что у пациенток с отсутствием остаточной опухоли в результате оперативного вмешательства, медиана выживаемости достигала 47 мес.

Таким образом, использование гипертермической интраперитонеальной химиотерапии является перспективным методом лечения больных распространенным раком яичников, но отсутствие крупных рандомизированных исследований требует дальнейших исследований в этом направлении. Кроме того, необходимость специального оборудования ограничивает широкое использование данного метода в лечебной практике.

Таргетная терапия

Под таргетной терапией подразумевается метод лечения, направленный против обозначенных молекулярных мишеней, вовлеченных в процесс неопластической трансформации [10]. Ангиогенез является центральным звеном в развитии и прогрессировании рака яичников. Основным и наиболее информативным медиатором ангиогенеза является фактор роста эндотелия сосудов VEGF – эндогенный цитокин, индуцирующий пролиферацию и миграцию клеток эндотелия сосудов для формирования новых капилляров. Высокая экспрессия VEGF в микроокружении опухоли коррелируется с прогрессированием заболевания, экстраорганный инвазией, метастазированием, более низкой дифференцировкой и, соответственно, худшими показателями выживаемости [39]. Кроме того, у больных раком яичников отмечается повышение VEGF при формировании асцита [10].

Таблица 3

Эффективность бевацизумаба при лечении рака яичников

Исследование	Показания	Режим	Результаты	Токсичность
GOG 170D [9]	Рецидив	BV 15 мг/кг	ПР – 3 %; ЧР – 18 %; МВ – 16,9 мес; МП – 4,7 мес	ЖКТ III–IV ст. – 6,5 %; ПЖКТ – 0; гипертензия III ст. – 9,7 %; протеинурия IV ст. – 1 %
AVF 2949g [11]	Рецидив	BV 15 мг/кг	ЧР – 24%; СП – 61,4 %; МВ – 10,7 мес; МП – 4,4 мес	ПЖКТ – 11 %; ТЭ – 6,8 %; гипертензия III ст. – 9,1 %
TEACO [34]	Первичное лечение	BV 15 мг/кг + доцетаксел 75 мг/м ² + оксалиплатин 85 мг/м ²	ПР – 34,6 %; ЧР – 40 %; СП – 14 %; МП – 69,1 нед	Нейтропения III–IV ст. – 39 %; ПЖКТ – 0; гипертензия III–IV ст. – 8,2 %
Micha J.P. et al., [29]	Первичное лечение	BV 15 мг/кг + паклитаксел 75 мг/м ² + карбоплатин AUC 5	ПР – 30 %; ЧР – 50 %	Нейтропения III–IV ст. – 48,3 %; ПЖКТ – 1,1 %; гипертензия III–IV ст. – 8,2 %; флеботромбоз – 11 %

Примечание: ПР – полная регрессия; ЧР – частичная регрессия; СП – стабилизация процесса; МВ – медиана выживаемости; МП – медиана до прогрессирования; ЖКТ – осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта; ПЖКТ – перфорация желудочно-кишечного тракта; ТЭ – артериальная тромбоэмболия.

Наиболее таргетным препаратом, действие которого связано с ангиогенезом, является бевацизумаб (Авастин) – анти-VEGF моноклональное антитело, нейтрализующее цитокин во внеклеточном пространстве. FDA одобрило использование данного препарата в комбинации с химиотерапией в лечении метастатического колоректального рака, немелкоклеточного рака легкого и почечноклеточного рака, а также в качестве самостоятельной терапии рецидивной глиобластомы [1].

Проводятся исследования о возможности использования бевацизумаба в лечении ДРЯ. В 2010 г. были опубликованы первые результаты III фазы рандомизированных исследований применения Авастина в лечении первичного рака яичников: GOG 0218 и ICON-7. В исследование GOG 0218 включено 1873 больных распространенным эпителиальным раком яичников, первичным раком брюшины или раком маточных труб III–IV стадий, которые были разделены на 3 группы. I группу составили пациентки, получившие 6 курсов стандартной химиотерапии, II группу – 6 курсов стандартной химиотерапии и бевацизумаба (BV), III группу – 6 курсов стандартной химиотерапии + BV и 16 курсов поддерживающей терапии BV. Медиана до прогрессирования у пациенток III группы была значимо выше по сравнению с I группой – 14,1 и 10,3 мес соответственно, в то время как у пациенток II группы отмечалось незначимое повышение данного показателя. Также не было получено значимых различий при анализе уровня общей выживаемости у пациенток II и III групп по сравнению с I группой [8].

В исследование ICON-7 вошло более 1500 больных раком яичников, которые были разделены на 2 группы. Пациентки I группы получали 6 курсов стандартной химиотерапии и плацебо, II группы – 6 курсов стандартной химиотерапии + BV с последующими 12 курсами поддерживающей терапии бевацизумабом. Показано увеличение ме-

дианы до прогрессирования на 1,7 мес у больных, получавших таргетную терапию, по сравнению со стандартной терапией – 19 и 17,3 мес соответственно ($p=0,0041$) [33].

Данные исследований, в которых изучалась эффективность применения бевацизумаба при раке яичников, представлены в табл. 3. Показаны удовлетворительные результаты при использовании BV в комбинации со стандартной химиотерапией по поводу первичного рака яичников, частичная регрессия опухоли получена в 40–50 %, полная регрессия – в 30–34,6%, при этом медиана до прогрессирования составила 69,1 нед при удовлетворительной переносимости. Отмечается возможность использования бевацизумаба в монорежиме при рецидивах рака яичников. При этом частичная регрессия достигнута в 18–24 %, медиана до прогрессирования составила 4,4–4,7 мес, медиана выживаемости – 10,7–16,9 мес. В одном исследовании при анализе осложнений отмечалась высокая частота перфорации ЖКТ – 11 %, в остальных показана удовлетворительная переносимость.

Еще одним таргетным препаратом, относительно которого проводятся клинические исследования среди больных раком яичников, является сорафениб (нексавар) – ингибитор VEGFR (рецепторов VEGF) и Raf-киназы. Препарат зарегистрирован FDA для лечения почечноклеточного рака, гепатоцеллюлярного рака и желудочно-кишечных стромальных опухолей. В эксперименте сорафениб показал свою активность в отношении модели рака яичников у мышей (SK-OV-3), индуцированного человеческой клеточной линии РЯ [43]. Ведутся клинические исследования II фазы препарата у больных раком яичников [19].

Показана эффективность ингибиторов PARP (олапариб) при лечении яичников. Ингибирование PARP (полиаденозин-5-дифосфорибозы) является новым подходом к терапии опухолей с дефицитом механизмов репарации ДНК. Ферменты PARP не-

обходимы для репарации однократных разрывов спирали ДНК. Опухоли с дефектом BRCA1 и BRCA2 по своей природе чувствительны к ингибиторам PARP. Механизм действия олапариба основан на захвате неактивного PARP в однократные разрывы спирали, предотвращающем их восстановление [20]. Ряд исследователей отмечают и значимое повышение беспрогрессивной выживаемости у пациенток, получавших олапариб, по сравнению с контрольной группой – 8,4 и 4,8 мес соответственно, при этом не выявлено значимых различий в показателях общей выживаемости [25]. При анализе статуса BRCA было отмечено, что у 22 % пациенток отмечалась мутация BRCA1/2, у 64 % – статус BRCA неизвестен. При анализе эффективности терапии олапарибом в зависимости от наличия либо отсутствия мутации BRCA показано,

что у пациенток с мутацией BRCA1/2 объективный ответ получен в 41 % случаев, при его отсутствии – в 24 % [16]. В связи с этим предполагается, что наибольшая эффективность олапариба должна быть у пациенток с мутацией BRCA1/2. Кроме того, у больных раком яичников проводятся клинические исследования ряда других таргетных препаратов, таких как седирианиб (рецептин), пазопаниб (во-триент), BIBF 1120 (варгатеф) [14, 26, 27].

Таким образом, несмотря на большое количество исследований, направленных на улучшение результатов терапии диссеминированного рака яичников, эта проблема остается актуальной. Значение новых подходов к терапии этой патологии до конца не определено и требует проведения дальнейших исследований в этом направлении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гервас П.А., Литвяков Н.В., Попова Н.О., Добродеев А.Ю., Тарасова А.С., Юмов Е.Л., Иванова Ф.Г., Черемисина О.В., Афанасьев С.Г., Гольдберг В.Е., Чердынцева Н.В. Проблемы и перспективы совершенствования молекулярно-генетической диагностики для назначения таргетных препаратов в онкологии // Сибирский онкологический журнал. 2014. № 2. С. 46–55.
2. Злокачественные новообразования в России в 2009 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2011. 260 с.
3. Молчанов С.В., Коломиец Л.А. Диссеминированный рак яичников: возможности хирургического лечения (обзор литературы) // Сибирский онкологический журнал. 2014. № 5. С. 54–59.
4. Молчанов С.В., Коломиец Л.А., Фролова И.Г., Вяткина Н.В., Бакланова Н.С. Перитонеальный канцероматоз при раке яичников: эхосемиотика, классификация // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2014. Т. 25, № 1–2. С. 14–20.
5. Тюляндин С.А., Покатаев И.А., Тюляндина А.С., Кузнецов В.В., Жордания К.И., Стенина М.Б. Лечение распространенного рака яичников: Итоги работы отделения клинической фармакологии и химиотерапии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН за 1999–2010 гг. // Вестник Российской академии медицинских наук. 2011. № 12. С. 4–9.
6. Armstrong D.K., Bundy B., Wenzel L., Huang H.Q., Baergen R., Lele S., Copeland L.J., Walker J.L., Burger R.A. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer // N. Engl. J. Med. 2006. Vol. 354 (1). P. 34–43.
7. Bristow R.E., Chi D.S. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy and interval surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: a meta-analysis // Gynecol. Oncol. 2006. Vol. 103 (3). P. 1070–1076.
8. Burger R.A., Brady M.F., Rhee J., Sovak M.A., Kong G., Nguyen H.P., Bookman M.A. Independent radiologic review of the Gynecologic Oncology Group Study 0218, a phase III trial of bevacizumab in the primary treatment of advanced epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer // Gynecol. Oncol. 2013. Vol. 131 (1). P. 21–26. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.07.100.
9. Burger R.A., Sill M.W., Monk B.J., Greer B.E., Sorosky J.I. Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study // J. Clin. Oncol. 2007. Vol. 25 (33). P. 5165–5171.
10. Byrne A.T., Ross L., Holash J., Nakanishi M., Hu L., Hofmann J.I., Yancopoulos G.D., Jaffe R.B. Vascular endothelial growth factor-trap decreases tumor burden, inhibits ascites, and causes dramatic vascular remodeling in an ovarian cancer model // Clin. Cancer Res. 2003. Vol. 9 (15). P. 5721–5728.
11. Cannistra S.A., Matulonis U.A., Penson R.T., Hambleton J., Dupont J., Mackey H., Douglas J., Burger R.A., Armstrong D., Wenham R., McGuire W. Phase II study of bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer or peritoneal serous cancer // J. Clin. Oncol. 2007. Vol. 25 (33). P. 5180–5186.
12. de Bree E., Tsiftsis D.D. Experimental and pharmacokinetic studies in intraperitoneal chemotherapy: From laboratory bench to bedside // Recent Results Cancer Res. 2007. Vol. 169. P. 53–73.
13. Diaz-Montes T.P., Bristow R.E. Secondary cytoreduction for patients with recurrent ovarian cancer // Curr. Oncol. Rep. 2005. Vol. 7 (6). P. 451–458.
14. Friedlander M., Hancock K.C., Rischin D., Messing M.J., Stringer C.A., Matthys G.M., Ma B., Hodge J.P., Lager J.J. A phase II open-label study evaluating pazopanib in patients with recurrent ovarian cancer // Gynecol. Oncol. 2010. Vol. 119 (1). P. 32–37. doi: 10.1016/j.ygyno.2010.05.033.
15. Fujiwara K., Armstrong D., Morgan M., Markman M. Principles and practice of intraperitoneal chemotherapy for ovarian cancer // Int. J. Gynecol. Cancer. 2007. Vol. 17 (1). P. 1–20.
16. Gelmon K.A., Tischkowitz M., Mackay H., Swenerton K., Robidoux A., Tonkin K., Hirte H., Huntsman D., Clemons M., Gilks B., Yerushalmi R., Macpherson E., Carmichael J., Oza A. Olaparib in patients with recurrent high-grade serous or poorly differentiated ovarian carcinoma or triple-negative breast cancer: a phase 2, multicentre, open-label, non-randomised study // Lancet Oncology. 2011. Vol. 12 (9). P. 852–861. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70214-5.
17. Giannopoulos T., Butler-Manuel S., Taylor A., Ngh N., Thomas H. Clinical outcomes of neoadjuvant chemotherapy and primary debulking surgery in advanced ovarian carcinoma // Eur. J. Gynecol. Oncol. 2006. Vol. 27 (1). P. 25–28.
18. Gori J., Castano R., Toziano M., Häbich D., Staringer J., De Quirós D.G., Felci N. Intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in ovarian cancer // Int. J. Gynecol. Cancer. 2005. Vol. 15 (2). P. 233–239.
19. Hainsworth J.D., Numnum T.M., Rao G.G. A randomized phase II study of paclitaxel/carboplatin with or without sorafenib in the first-line treatment of patients with stage III/IV epithelial ovarian cancer // J. Clin. Oncol. 2010. Vol. 28. Suppl. 15s. Abs. TPS257.
20. Helleday T. The underlying mechanism for the PARP and BRCA synthetic lethality: clearing up the misunderstandings // Mol. Oncol. 2011. Vol. 5 (4). P. 387–393. doi: 10.1016/j.molonc.2011.07.001.
21. Helm C.W., Richard S.D., Pan J., Bartlett D., Goodman M.D., Hoefer R., Lentz S.S., Levine E.A., Loggie B.W., Metzinger D.S., Miller B., Parker L., Spellman J.E., Sugarbaker P.H., Edwards R.P., Rai S.N. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer: first report of the HYPER-O registry // Int. J. Gynecol. Cancer. 2010. Vol. 20 (1). P. 61–69. doi: 10.1111/IGC.0b013e3181c50cde.
22. Hou J.Y., Kelly M.G., Yu H., McAlpine J.N., Azodi M., Rutherford T.J., Schwartz P.E. Neoadjuvant chemotherapy lessens surgical morbidity in advanced ovarian cancer and leads to improved survival in stage IV disease // Gynecol. Oncol. 2007. Vol. 105 (1). P. 211–217.
23. Kang S., Nam B.H. Does neoadjuvant chemotherapy increase optimal cytoreduction rate in advanced ovarian cancer? Meta-analysis of 21 studies // Ann. Surg. Oncol. 2009. Vol. 16 (8). P. 2315–2320. doi: 10.1245/s10434-009-0558-6.
24. Kumar L., Hariprasad R., Kumar S. et al. Neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer (EOC): a Phase III randomized study // J. Clin. Oncol. (Meeting Abstracts). 2006. Vol. 24. Suppl. 18. Abs. 15000.
25. Ledermann J.A., Harter P., Gourley C., Friedlander M., Vergote I., Rustin G., Scott C., Meier W., Shapira-Frommer R., Safra T., Matei D., Macpherson E., Watkins C., Carmichael J., Matulonis U. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer // N. Engl. J. Med. 2012. Vol. 366 (15). P. 1382–1392. doi: 10.1056/NEJMoa1105535.
26. Ledermann J.A., Rustin G.J., Hackshaw A. et al. A randomized phase II placebo controlled trial using maintenance therapy to evaluate the vascular targeting agent BIBF 1120 following treatment of relapsed ovarian cancer // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27. Suppl. 15s. Abs. 5501.

27. Matulonis U.A., Berlin S., Ivy P., Tyburski K., Krasner C., Zarwan C., Berkenblit A., Campos S., Horowitz N., Cannistra S.A., Lee H., Lee J., Roche M., Hill M., Whalen C., Sullivan L., Tran C., Humphreys B.D., Penson R.T. Cediranib, an oral inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor kinases, is an active drug in recurrent epithelial ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancer // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27 (33). P. 5601–5606. doi: 10.1200/JCO.2009.23.2777.
28. Menczer J., Usviatzov I., Ben-Shem E., Golan A., Levy T. Neoadjuvant chemotherapy in ovarian, primary peritoneal and tubal carcinoma: can imaging results prior to interval debulking predict survival? // *J. Gynecol. Oncol.* 2011. Vol. 22 (3). P. 183–187. doi: 10.3802/jgo.2011.22.3.183.
29. Micha J.P., Goldstein B.H., Rettenmaier M.A., Genesen M., Graham C., Bader K., Lopez K.L., Nickle M., Brown J.V. 3rd. A phase II study of outpatient first-line paclitaxel, carboplatin, and bevacizumab for advanced-stage epithelial ovarian, peritoneal, and fallopian tube cancer // *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2007. Vol. 17 (4). P. 771–776.
30. Miyagi Y., Fujiwara K., Kigawa J., Itamochi H., Nagao S., Aotani E., Terakawa N., Kohno I. Intraperitoneal carboplatin infusion may be a pharmacologically more reasonable route than intravenous administration as a systemic chemotherapy: a comparative pharmacokinetic analysis of platinum using a new mathematical model after intraperitoneal vs intravenous infusion of carboplatin – a Sankai Gynecology Study Group (SGSG) study // *Gynecol. Oncol.* 2005. Vol. 99 (3). P. 591–596.
31. Onda T., Yoshikawa H. Neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer: overview of outcomes and unanswered questions // *Exp. Rev. Anticancer Ther.* 2011. Vol. 11 (7). P. 1053–1067. doi: 10.1586/era.11.24.
32. Parson E.N., Lentz S., Russell G., Shen P., Levine E.A., Stewart J.H. 4th. Outcomes after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface dissemination from ovarian neoplasms // *Am. J. Surg.* 2011. Vol. 202 (4). P. 481–486. doi: 10.1016/j.amjsurg.2011.02.004.
33. Perren T., Swart A.M., Pfisterer J. et al. ICON7: A phase III randomized gynecologic cancer intergroup trial of concurrent bevacizumab and chemotherapy followed by maintenance bevacizumab versus chemotherapy alone in women with new diagnosed epithelial ovarian, primary peritoneal or fallopian tube cancer // *Ann. Oncol.* 2010. Vol. 21. Suppl. 8. P. LBA4.
34. Rose P.G., Drake R., Braly P.S. et al. Preliminary results of a phase II study of oxaliplatin, docetaxel, and bevacizumab as first-line therapy of advanced cancer of the ovary, peritoneum, and fallopian tube // *J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting.* 2009. Vol. 27. Abs. 5546.
35. Roviello F., Pinto E., Corso G., Pedrazzani C., Caruso S., Filip-peschi M., Petrioli R., Marsili S., Mazzei M.A., Marrelli D. Safety and potential benefit of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in peritoneal carcinomatosis from primary or recurrent ovarian cancer // *J. Surg. Oncol.* 2010. Vol. 102 (6). P. 663–670. doi: 10.1002/jso.21682.
36. Rufán S., Muñoz-Casares F.C., Briceño J., Díaz C.J., Rubio M.J., Ortega R., Ciria R., Morillo M., Aranda E., Muntané J., Pera C. Radical surgery-peritoneectomy and intraoperative intraperitoneal chemotherapy for the treatment of peritoneal carcinomatosis in recurrent or primary ovarian cancer // *J. Surg. Oncol.* 2006. Vol. 94 (4). P. 316–324.
37. Ryu K.S., Kim J.H., Ko H.S., Kim J.W., Ahn W.S., Park Y.G., Kim S.J., Lee J.M. Effects of intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in ovarian cancer // *Gynecol. Oncol.* 2004. Vol. 94 (2). P. 325–332.
38. Santillan A., Karam A.K., Li A.J., Giuntoli R. 2nd, Gardner G.J., Cass I., Karlan B.Y., Bristow R.E. Secondary cytoreductive surgery for isolated nodal recurrence in patients with epithelial ovarian cancer // *Gynecol. Oncol.* 2007. Vol. 104 (3). P. 686–690.
39. Shen G.H., Ghazizadeh M., Kawanami O., Shimizu H., Jin E., Araki T., Sugisaki Y. Prognostic significance of vascular endothelial growth factor expression in human ovarian carcinoma // *Br. J. Cancer.* 2000. Vol. 83 (2). P. 196–203.
40. Steed H., Oza A.M., Murphy J., Laframboise S., Lockwood G., Petrillo D.E., Sturgeon J., Rosen B. A retrospective analysis of neoadjuvant platinum-based chemotherapy versus up-front surgery in advanced ovarian cancer // *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2006. Vol. 16. Suppl. 1. P. 47–53.
41. Sticca R.P., Dach B.W. Rationale for hyperthermia with intraoperative intraperitoneal chemotherapy agents // *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 2003. Vol. 12 (3). P. 689–701.
42. Takemoto M., Kuroda M., Urano M., Nishimura Y., Kawasaki S., Kato H., Okumura Y., Akaki S., Kanazawa S., Asaumi J., Joja I., Hiraki Y. The effect of various chemotherapeutic agents given at mild hyperthermia on different types of tumors // *Int. J. Hyperthermia.* 2003. Vol. 19 (2). P. 193–203.
43. Trimble E.L., Christian M.C. National Cancer Institute – United States strategy regarding intraperitoneal chemotherapy for ovarian cancer // *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2008. Vol. 18. Suppl. 1. P. 26–28. doi: 10.1111/j.1525-1438.2007.01100.x.
44. Vasey P.A., Jayson G.C., Gordon A., Gabra H., Coleman R., Atkinson R., Parkin D., Paul J., Hay A., Kaye S.B. Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma // *J. Natl. Cancer Inst.* 2004. Vol. 96 (22). P. 1682–1691.
45. Vergote I., Tropé C.G., Amant F., Kristensen G.B., Ehlen T., Johnson N., Verheijen R.H., van der Burg M.E., Lacave A.J., Panici P.B., Kenter G.G., Casado A., Mendiola C., Coens C., Verleye L., Stuart G.C., Pecorelli S., Reed N.S. European Organization for Research and Treatment of Cancer-Gynaecological Cancer Group; NCIC Clinical Trials Group. Neoadjuvant Chemotherapy or Primary Surgery in Stage IIIC or IV Ovarian Cancer // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 363 (10). P. 943–953. doi: 10.1056/NEJMoa0908806.
46. Walker J.L., Armstrong D.K., Huang H.Q., Fowler J., Webster K., Burger R.A., Clarke-Pearson D. Intraperitoneal catheter outcomes in a phase III trial of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy in optimal stage III ovarian and primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study // *Gynecol. Oncol.* 2006. Vol. 100 (1). P. 27–32.
47. Weinberg L.E., Rodriguez G., Hurteau J.A. The role of neoadjuvant chemotherapy in treating advanced epithelial ovarian cancer // *J. Surg. Oncol.* 2010. Vol. 101 (4). P. 334–343. doi: 10.1002/jso.21482.

Поступила 27.04.15

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Молчанов Сергей Валериевич, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения гинекологии с группой профилактики, Томский НИИ онкологии. E-mail: SergeyMolchanov1980@gmail.com. SPIN-код 2719-3289.

Коломиец Лариса Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующая отделением гинекологии с группой профилактики, Томский НИИ онкологии. E-mail: kolomietsla@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 6316-1146.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

DISSEMINATED OVARIAN CANCER: MODERN APPROACH TO DRUG THERAPY (REVIEW OF PUBLISHED LITERATURE)

S.V. Molchanov¹, L.A. Kolomiets^{1,2}

Tomsk Cancer Research Institute, Tomsk¹

Siberian State Medical University, Tomsk²

5, Kooperativny Street, 634009-Tomsk, Russia, e-mail: SergeyMolchanov1980@gmail.com¹

Abstract

The review presents data on drug therapy for ovarian cancer including neoadjuvant and intraperitoneal chemotherapy. The prospects of using targeted therapy for ovarian cancer are discussed.

Key words: ovarian cancer, neoadjuvant chemotherapy, intraperitoneal chemotherapy, hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, targeted therapy.

REFERENCES

- Gervas P.A., Litviakov N.V., Popova N.O., Dobrodeev A.Yu., Tarasova A.S., Yumov E.L., Ivanova F.G., Cheremisina O.V., Afanasyev S.G., Goldberg V.E., Cherdynseva N.V. Problem and perspective to improve molecular testing to choose appropriate target therapy // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2014. № 2. P. 46–55. [in Russian]
- Malignant neoplasms in Russia in 2009 (morbidity and mortality) / Eds. V.I. Chissoy, V.V. Starinskij, G.V. Petrova. M., 2011. 260 p. [in Russian]
- Molchanov S.V., Kolomiets L.A. Disseminated ovarian cancer: surgical treatment (Literature review) // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2014. № 5. P. 54–59. [in Russian]
- Molchanov S.V., Kolomiets L.A., Frolova I.G., Vyatkin N.V., Baklanova N.S. Peritoneal carcinomatosis in patients with ovarian cancer: echosonotics and classification // *Vestnik RÖNC im. N. N. Blohina RAMN*. 2014. Vol. 25 (1–2). P. 14–20. [in Russian]
- Tjulandina S.A., Pokataev I.A., Tjulandina A.S., Kuznetsov V.V., Zhordania K.I., Stenina M.B. Treatment of advanced ovarian cancer: results of the department of clinical pharmacology and chemotherapy, N.N. Blokhin PÖRC in 1999–2010 // *Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk*. 2011. № 12. P. 4–9. [in Russian]
- Armstrong D.K., Bundy B., Wenzel L., Huang H.Q., Baergen R., Lele S., Copeland L.J., Walker J.L., Burger R.A. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer // *N. Engl. J. Med*. 2006. Vol. 354 (1). P. 34–43.
- Bristow R.E., Chi D.S. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy and interval surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: a meta-analysis // *Gynecol. Oncol*. 2006. Vol. 103 (3). P. 1070–1076.
- Burger R.A., Brady M.F., Rhee J., Sovak M.A., Kong G., Nguyen H.P., Bookman M.A. Independent radiologic review of the Gynecologic Oncology Group Study 0218, a phase III trial of bevacizumab in the primary treatment of advanced epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer // *Gynecol. Oncol*. 2013. Vol. 131 (1). P. 21–26. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.07.100.
- Burger R.A., Sill M.W., Monk B.J., Greer B.E., Sorosky J.I. Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study // *J. Clin. Oncol*. 2007. Vol. 25 (33). P. 5165–5171.
- Byrne A.T., Ross L., Holash J., Nakanishi M., Hu L., Hofmann J.I., Yancopoulos G.D., Jaffe R.B. Vascular endothelial growth factor-trap decreases tumor burden, inhibits ascites, and causes dramatic vascular remodeling in an ovarian cancer model // *Clin. Cancer Res*. 2003. Vol. 9 (15). P. 5721–5728.
- Cannistra S.A., Matulonis U.A., Penson R.T., Hambleton J., Dupont J., Mackey H., Douglas J., Burger R.A., Armstrong D., Wenham R., McGuire W. Phase II study of bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer or peritoneal serous cancer // *J. Clin. Oncol*. 2007. Vol. 25 (33). P. 5180–5186.
- de Bree E., Tsiptsis D.D. Experimental and pharmacokinetic studies in intraperitoneal chemotherapy: From laboratory bench to bedside // *Recent Results Cancer Res*. 2007. Vol. 169. P. 53–73.
- Diaz-Montes T.P., Bristow R.E. Secondary cytoreduction for patients with recurrent ovarian cancer // *Curr. Oncol. Rep*. 2005. Vol. 7 (6). P. 451–458.
- Friedlander M., Hancock K.C., Rischin D., Messing M.J., Stringer C.A., Mathys G.M., Ma B., Hodge J.P., Lager J.J. A phase II open-label study evaluating pazopanib in patients with recurrent ovarian cancer // *Gynecol. Oncol*. 2010. Vol. 119 (1). P. 32–37. doi: 10.1016/j.ygyno.2010.05.033.
- Fujiwara K., Armstrong D., Morgan M., Markman M. Principles and practice of intraperitoneal chemotherapy for ovarian cancer // *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2007. Vol. 17 (1). P. 1–20.
- Gelmon K.A., Tischkowitz M., Mackay H., Swenerton K., Robidoux A., Tonkin K., Hirte H., Huntsman D., Clemons M., Gilks B., Yerushalmi R., Macpherson E., Carmichael J., Oza A. Olaparib in patients with recurrent high-grade serous or poorly differentiated ovarian carcinoma or triple-negative breast cancer: a phase 2, multicentre, open-label, non-randomised study // *Lancet Oncology*. 2011. Vol. 12 (9). P. 852–861. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70214-5.
- Giannopoulos T., Butler-Manuel S., Taylor A., Ngeh N., Thomas H. Clinical outcomes of neoadjuvant chemotherapy and primary debulking surgery in advanced ovarian carcinoma // *Eur. J. Gynecol. Oncol*. 2006. Vol. 27 (1). P. 25–28.
- Gori J., Castano R., Toziano M., Häbich D., Staringer J., De Quirós D.G., Felci N. Intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in ovarian cancer // *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2005. Vol. 15 (2). P. 233–239.
- Hainsworth J.D., Numnum T.M., Rao G.G. A randomized phase II study of paclitaxel/carboplatin with or without sorafenib in the first-line treatment of patients with stage III/IV epithelial ovarian cancer // *J. Clin. Oncol*. 2010. Vol. 28. Suppl. 15s. Abs. TPS257.
- Hellday T. The underlying mechanism for the PARP and BRCA synthetic lethality: clearing up the misunderstandings // *Mol. Oncol*. 2011. Vol. 5 (4). P. 387–393. doi: 10.1016/j.molonc.2011.07.001.
- Helm C.W., Richard S.D., Pan J., Bartlett D., Goodman M.D., Hoefer R., Lentz S.S., Levine E.A., Loggie B.W., Metzinger D.S., Miller B., Parker L., Spellman J.E., Sugarbaker P.H., Edwards R.P., Rai S.N. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer: first report of the HYPER-O registry // *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2010. Vol. 20 (1). P. 61–69. doi: 10.1111/IGC.0b013e3181c50cde.
- Hou J.Y., Kelly M.G., Yu H., McAlpine J.N., Azodi M., Rutherford T.J., Schwartz P.E. Neoadjuvant chemotherapy lessens surgical morbidity in advanced ovarian cancer and leads to improved survival in stage IV disease // *Gynecol. Oncol*. 2007. Vol. 105 (1). P. 211–217.
- Kang S., Nam B.H. Does neoadjuvant chemotherapy increase optimal cytoreduction rate in advanced ovarian cancer? Meta-analysis of 21 studies // *Ann. Surg. Oncol*. 2009. Vol. 16 (8). P. 2315–2320. doi: 10.1245/s10434-009-0558-6.
- Kumar L., Hariprasad R., Kumar S. et al. Neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer (EOC): a Phase III randomized study // *J. Clin. Oncol. (Meeting Abstracts)*. 2006. Vol. 24. Suppl. 18. Abs. 15000.
- Ledermann J.A., Harter P., Gourley C., Friedlander M., Vergote I., Rustin G., Scott C., Meier W., Shapira-Frommer R., Safra T., Matei D., Macpherson E., Watkins C., Carmichael J., Matulonis U. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer // *N. Engl. J. Med*. 2012. Vol. 366 (15). P. 1382–1392. doi: 10.1056/NEJMoa1105535.
- Ledermann J.A., Rustin G.J., Hackshaw A. et al. A randomized phase II placebo controlled trial using maintenance therapy to evaluate the vascular targeting agent BIBF 1120 following treatment of relapsed ovarian cancer // *J. Clin. Oncol*. 2009. Vol. 27. Suppl. 15s. Abs. 5501.
- Matulonis U.A., Berlin S., Ivy P., Tyburski K., Krasner C., Zarwan C., Berkenblat A., Campos S., Horowitz N., Cannistra S.A., Lee H., Lee J., Roche M., Hill M., Whalen C., Sullivan L., Tran C., Humphreys B.D., Penson R.T. Cediranib, an oral inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinases, is an active drug in recurrent epithelial ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancer // *J. Clin. Oncol*. 2009. Vol. 27 (33). P. 5601–5606. doi: 10.1200/JCO.2009.23.2777.
- Menczer J., Usviatzov I., Ben-Shem E., Golan A., Levy T. Neoadjuvant chemotherapy in ovarian, primary peritoneal and tubal carcinoma: can imaging results prior to interval debulking predict survival? // *J. Gynecol. Oncol*. 2011. Vol. 22 (3). P. 183–187. doi: 10.3802/jgo.2011.22.3.183.
- Micha J.P., Goldstein B.H., Rettenmaier M.A., Genesen M., Graham C., Bader K., Lopez K.L., Nickle M., Brown J.V. 3rd. A phase II study of outpatient first-line paclitaxel, carboplatin, and bevacizumab for advanced-stage epithelial ovarian, peritoneal, and fallopian tube cancer // *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2007. Vol. 17 (4). P. 771–776.
- Miyagi Y., Fujiwara K., Kigawa J., Itamochi H., Nagao S., Aotani E., Terakawa N., Kohno I. Intraperitoneal carboplatin infusion may be a pharmacologically more reasonable route than intravenous administration as a systemic chemotherapy: a comparative pharmacokinetic analysis of platinum using a new mathematical model after intraperitoneal vs intravenous infusion of carboplatin – a Sankai Gynecology Study Group (SGSG) study // *Gynecol. Oncol*. 2005. Vol. 99 (3). P. 591–596.
- Onda T., Yoshikawa H. Neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer: overview of outcomes and unanswered questions // *Exp. Rev. Anticancer Ther*. 2011. Vol. 11 (7). P. 1053–1067. doi: 10.1586/era.11.24.
- Parson E.N., Lentz S., Russell G., Shen P., Levine E.A., Stewart J.H. 4th. Outcomes after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface dissemination from ovarian

- neoplasms // *Am. J. Surg.* 2011. Vol. 202 (4). P. 481–486. doi: 10.1016/j.amjsurg.2011.02.004.
33. Perren T., Swart A.M., Pfisterer J. et al. ICON7: A phase III randomized gynecologic cancer intergroup trial of concurrent bevacizumab and chemotherapy followed by maintenance bevacizumab versus chemotherapy alone in women with new diagnosed epithelial ovarian, primary peritoneal or fallopian tube cancer // *Ann. Oncol.* 2010. Vol. 21. Suppl. 8. P. LBA4.
34. Rose P.G., Drake R., Braly P.S. et al. Preliminary results of a phase II study of oxaliplatin, docetaxel, and bevacizumab as first-line therapy of advanced cancer of the ovary, peritoneum, and fallopian tube // *J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting.* 2009. Vol. 27. Abs. 5546.
35. Roviello F., Pinto E., Corso G., Pedrazzani C., Caruso S., Filip-peschi M., Petrioli R., Marsili S., Mazzei M.A., Marrelli D. Safety and potential benefit of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in peritoneal carcinomatosis from primary or recurrent ovarian cancer // *J. Surg. Oncol.* 2010. Vol. 102 (6). P. 663–670. doi: 10.1002/jso.21682.
36. Rufián S., Muñoz-Casares F.C., Briceño J., Díaz C.J., Rubio M.J., Ortega R., Ciria R., Morillo M., Aranda E., Muntané J., Pera C. Radical surgery-peritonectomy and intraoperative intraperitoneal chemotherapy for the treatment of peritoneal carcinomatosis in recurrent or primary ovarian cancer // *J. Surg. Oncol.* 2006. Vol. 94 (4). P. 316–324.
37. Ryu K.S., Kim J.H., Ko H.S., Kim J.W., Ahn W.S., Park Y.G., Kim S.J., Lee J.M. Effects of intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in ovarian cancer // *Gynecol. Oncol.* 2004. Vol. 94 (2). P. 325–332.
38. Santillan A., Karam A.K., Li A.J., Giuntoli R. 2nd, Gardner G.J., Cass I., Karlan B.Y., Bristow R.E. Secondary cytoreductive surgery for isolated nodal recurrence in patients with epithelial ovarian cancer // *Gynecol. Oncol.* 2007. Vol. 104 (3). P. 686–690.
39. Shen G.H., Ghazizadeh M., Kawanami O., Shimizu H., Jin E., Araki T., Sugisaki Y. Prognostic significance of vascular endothelial growth factor expression in human ovarian carcinoma // *Br. J. Cancer.* 2000. Vol. 83 (2). P. 196–203.
40. Steed H., Oza A.M., Murphy J., Laframboise S., Lockwood G., Petrillo D.E., Sturgeon J., Rosen B. A retrospective analysis of neoadjuvant platinum-based chemotherapy versus up-front surgery in advanced ovarian cancer // *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2006. Vol. 16. Suppl. 1. P. 47–53.
41. Sticca R.P., Dach B.W. Rationale for hyperthermia with intraoperative intraperitoneal chemotherapy agents // *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 2003. Vol. 12 (3). P. 689–701.
42. Takemoto M., Kuroda M., Urano M., Nishimura Y., Kawasaki S., Kato H., Okumura Y., Akaki S., Kanazawa S., Asaumi J., Joja I., Hiraki Y. The effect of various chemotherapeutic agents given at mild hyperthermia on different types of tumors // *Int. J. Hyperthermia.* 2003. Vol. 19 (2). P. 193–203.
43. Trimble E.L., Christian M.C. National Cancer Institute – United States strategy regarding intraperitoneal chemotherapy for ovarian cancer // *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2008. Vol. 18. Suppl. 1. P. 26–28. doi: 10.1111/j.1525-1438.2007.01100.x.
44. Vasey P.A., Jayson G.C., Gordon A., Gabra H., Coleman R., Atkinson R., Parkin D., Paul J., Hay A., Kaye S.B. Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma // *J. Natl. Cancer Inst.* 2004. Vol. 96 (22). P. 1682–1691.
45. Vergote I., Tropé C.G., Amant F., Kristensen G.B., Ehlen T., Johnson N., Verheijen R.H., van der Burg M.E., Lacave A.J., Panici P.B., Kenter G.G., Casado A., Mendiola C., Coens C., Verleye L., Stuart G.C., Pecorelli S., Reed N.S. European Organization for Research and Treatment of Cancer-Gynaecological Cancer Group; NCIC Clinical Trials Group. Neoadjuvant Chemotherapy or Primary Surgery in Stage IIIC or IV Ovarian Cancer // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 363 (10). P. 943–953. doi: 10.1056/NEJMoa0908806.
46. Walker J.L., Armstrong D.K., Huang H.Q., Fowler J., Webster K., Burger R.A., Clarke-Pearson D. Intraperitoneal catheter outcomes in a phase III trial of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy in optimal stage III ovarian and primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study // *Gynecol. Oncol.* 2006. Vol. 100 (1). P. 27–32.
47. Weinberg L.E., Rodriguez G., Hurteau J.A. The role of neoadjuvant chemotherapy in treating advanced epithelial ovarian cancer // *J. Surg. Oncol.* 2010. Vol. 101 (4). P. 334–343. doi: 10.1002/jso.21482.

ABOUT THE AUTHORS

Molchanov Sergey Valerievich, MD, PhD, Researcher, Department of Gynecology with the Group of Cancer Prevention, Tomsk Cancer Research Institute, Russia. E-mail: SergeyMolchanov1980@gmail.com. SPIN-code: 2719-3289.

Kolomiets Larisa Alexandrovna, MD, Professor, Honored Scientist of Russian Federation, Head of Department of Gynecology with the Group of Cancer Prevention, Tomsk Cancer Research Institute, Russia. E-mail: kolomietsla@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 6316-1146.