

**Ключевые слова:** рак яичника, комплексное лечение, химиотерапия, бевацизумаб (Авастин).

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ БЕВАЦИЗУМАБА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ЯИЧНИКА

**Резюме.** Представлены результаты клинических испытаний, которые обосновывают эффективность и безопасность разных режимов применения бевацизумаба (Авастина) в лечении больных распространенным раком яичника в различных клинических ситуациях.

Злокачественные опухоли яичника — одна из наиболее серьезных проблем современной клинической онкологии, актуальность которой определяется неуклонным ростом заболеваемости и высокой частотой диссеминированных форм рака яичника (РЯ). По данным Международного агентства по изучению рака (МАИР; International Agency for Research on Cancer — IARC), удельный вес РЯ в онкологической заболеваемости женщин в разных странах приблизительно одинаков, однако стандартизированные показатели заболеваемости разные: в странах ЕС — 10 на 100 тыс., в США — 8/12 (афроамериканки/белые), в России — 10,2 на 100 тыс. женского населения. В США ежегодно диагностируются около 22 400 новых случаев РЯ и умирают около 15 000 больных РЯ. Высокие показатели смертности связаны с тем, что РЯ ранних стадий диагностируется в среднем лишь у 20% пациенток [1, 2]. По данным Национального канцер-регистра Украины, заболеваемость РЯ (грубый показатель) в 2010 г. составила 15,8 на 100 тыс. женского населения, смертность (грубый показатель) — 9,86 на 100 тыс. В структуре смертности женского населения Украины от онкологических заболеваний РЯ занимает 5-е место (уступая раку молочной железы (РМЖ), желудка, ободочной и прямой кишки). На протяжении 1 года после установления диагноза (в 2009 г.) умерло 31,9% больных [3].

Стандартное лечение большинства больных РЯ сегодня включает: первичное или промежуточное (после неoadъювантной химиотерапии (ХТ)) циторедуктивное вмешательство, проведение адъювантной ХТ. Применение только хирургического лечения возможно при IAB стадии у пациенток с низким риском рецидивирования. Во всех остальных случаях ХТ обязательно входит в комплекс лечебных мероприятий, а при IV стадии заболевания или при его прогрессировании становится основным методом лечения [4]. Роль ХТ у больных РЯ во многом объясняется высокой химиочувствительностью этой опухоли. В 80-х годах XX в. начали применять препараты платины, которые сохраняют прочные позиции в комбинированной ХТ при РЯ до настоящего времени. В 1990-х годах в схемы лечения были вне-

дрены новые химиопрепараты — таксаны, что позволило достичь еще более значительных результатов. На основании ряда кооперативных исследований продемонстрирована высокая эффективность паклитаксел-платиносодержащих режимов, а также 3-компонентных схем; золотым стандартом 1-й линии ХТ при РЯ считается комбинация карбоплатина и паклитаксела [5–7]. В то же время, несмотря на упомянутые успехи лекарственного лечения, задача улучшения показателей общей и безрецидивной выживаемости больных РЯ по-прежнему актуальна.

Установлено, что клетки РЯ активно продуцируют (как *in vitro*, так и *in vivo*) фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), который играет ключевую роль в ангиогенезе и опухольассоциированной иммуносупрессии у больных РЯ [8] и отнесен (по результатам мультивариантного анализа) к независимым прогностическим факторам выживаемости этой группы пациенток [9].

Бевацизумаб (Авастин) — препарат, представляющий собой рекомбинантные гуманизированные МкАТ к VEGF, связывающие и нейтрализующие этот фактор [10, 11] — первоначально был одобрен в США для лечения пациентов с метастатическим раком толстого кишечника и немелкоклеточным раком легкого. Позднее, при исследовании активности бевацизумаба у пациентов с опухолями мозга, гиперэкспрессирующими VEGF, продемонстрирован его позитивный эффект в отношении развития пострадиационного некроза здоровой мозговой ткани (ПРНГМ); в настоящее время активно исследование II фазы по оценке эффективности бевацизумаба в терапии при ПРНГМ [12]. Проводится анализ результатов клинических исследований III фазы по изучению эффективности комбинации бевацизумаба с другими химиопрепаратами и/или МкАТ в качестве терапии 1-й линии у пациенток с HER2-положительным РМЖ и в качестве терапии 2-й линии при метастатическом РМЖ [13]. Продemonстрирована потенциальная эффективность бевацизумаба (в комбинации с химиопрепаратами) в 1-й линии лечения больных с местно-распространенным [14] и диссеминированным [15] тройным негативным РМЖ. Активны еще несколько международных исследований, в которых изучают эффективность бевацизумаба в комбинированных адъювантных (у боль-

\* Публикация подготовлена по материалам, представленным представителем компании «Рош» в Украине.

## МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОПЫТ

ных HER2-положительным РМЖ) и неоадьювантных (у больных HER2-отрицательным РМЖ с поражением лимфатических узлов или группы высокого риска без поражения лимфатических узлов) режимах лекарственной терапии при раннем РМЖ [13, 16, 17].

В доклинических исследованиях на модели SKOV-3 (интраперитонеальная модель РЯ на мышах) было показано, что использование блокирующих VEGF антител A4.6.1 существенно ингибирует развитие асцита у подопытных животных и рост подкожно привитых SKOV-3; спустя 2–3 нед после прекращения введения A4.6.1 опухолевый процесс вновь прогрессировал [18].

Эти данные, а также результаты исследования GOG 178, продемонстрировавшего, что даже паллиативная ХТ значительно улучшает качество жизни больных РЯ [19], послужили основанием для клинических испытаний бевацизумаба у больных РЯ. В исследовании II фазы, инициированном GOG (Gynecologic Oncology Group), изучали эффективность монотерапии бевацизумабом у больных с прогрессирующим платинорезистентным РЯ. Объективный ответ на лечение составил 21%, 6-месячная безрецидивная выживаемость (БРВ) достигнута в 40% случаев [20]. Сходные результаты получены в исследовании активности комбинации бевацизумаба и ежедневных низких доз циклофосфида (перорально) у больных с прогрессирующим РЯ и первично установленным диссеминированным РЯ [21]. Однако в специальном исследовании было установлено, что использование бевацизумаба у ранее леченных больных с прогрессирующим РЯ вызывает высокий риск (11%) развития перфорации желудка и кишечника (gastrointestinal perforation (GIP)) [22]. Одной из важнейших задач при использовании бевацизумаба в лечении больных РЯ является снижение риска GIP, которого можно достичь, в частности, уменьшением числа предыдущих курсов лечения и исключением поражения опухоли толстой кишки. Поскольку трансмуральные метастазы часто отмечают при прогрессировании (рецидивировании) РЯ, целесообразно использование бевацизумаба уже в I-й линии лечения [23].

По аналогии с результатами исследований эффективности и токсичности комбинированной терапии паклитакселом, карбоплатином и бевацизумабом пациентов с раком легкого было высказано предположение, что раннее использование бевацизумаба при удовлетворительном общем статусе, особенно после улучшения последнего вследствие проведения 1 курса ХТ, может снизить токсичность и риск GIP у больных прогрессирующим РЯ. В исследовании II фазы, включавшем 20 больных с распространенным эпителиальным РЯ, перитонеальной карциномой и раком фаллопиевой трубы, показано, что применение комбинации карбоплатина (AUC5, в/в), паклитаксела (175 мг/м<sup>2</sup>, в/в) и бевацизумаба (15 мг/кг, в/в) в I-й линии лечения позволило достичь общего ответа 80% при удовлетворительной токсичности (включая частоту GIP). Частоту объективного ответа оцени-

вали, сравнивая данные компьютерной томографии (КТ) после циторедуктивной операции с таковыми после адьювантной ХТ [24].

Недавно опубликованы результаты проведенного в США открытого многоцентрового исследования II фазы, в котором изучали безопасность и эффективность применения упомянутой выше комбинации препаратов (карбоплатин, паклитаксел, бевацизумаб) с поддерживающей терапией бевацизумабом в I-й линии лечения больных со злокачественными эпителиальными мюллеровскими опухолями [25]. В исследовании участвовало 62 пациентки в возрасте 18–77 (медиана 58) лет с первично установленными злокачественными эпителиальными мюллеровскими опухолями: с эпителиальной карциномой яичника — 45 (73%), раком фаллопиевой трубы — 4 (6%), первичной перитонеальной карциномой — 10 (16%), папиллярной серозной карциномой (uterine papillary serous carcinoma (UPSC)) — 3 (5%). Стадия заболевания у всех пациенток была  $\geq$  IC по FIGO (стадия III — 69%, IV — 21%); опухоли G1 диагностированы у 3 (5%), G2 — у 7 (11%), G3 — у 50 (81%) больных. Общее состояние по шкале ECOG — 1–2 (68 и 32% соответственно); ожидаемая продолжительность жизни —  $>$ 6 мес. Критериями не включения в исследование были: сердечно-сосудистые заболевания; недостаточность периферического кровообращения; проводимые ранее ХТ или радиотерапия, а также применение антиангиогенных препаратов; терапия антикоагулянтами; геморрагический диатез; вовлечение в опухолевый процесс крупных кровеносных сосудов (по данным КТ); метастазы в центральную нервную систему или мозг; психиатрические заболевания или неврологическая симптоматика, требующая лечения; протеинурия или клинические симптомы значительного нарушения функции почек; активные бактериальные, вирусные и грибковые инфекции или осложнения их терапии; гиперчувствительность к кремафору (наполнитель паклитаксела); деменция или существенные изменения ментального статуса, нарушающие контактность пациенток и возможность получения информации. Для включения в исследование количество нейтрофилов должно было быть  $>$ 1500 /mL, тромбоцитов —  $>$ 100 000 /mL; уровни щелочной фосфатазы и билирубина выше нормы не более чем в 1,5 раза, АСТ — не более чем в 5 раз; клиренс креатинина —  $>$ 50 мл/мин.

До медикаментозной терапии всем пациенткам было проведено хирургическое вмешательство: оптимальная циторедукция — у 49 (79%), субоптимальная циторедукция — у 13 (21%). Карбоплатин (AUC5, в/в), паклитаксел (175 мг/м<sup>2</sup>, в/в) и бевацизумаб (15 мг/кг, в/в) вводили в I-й день 21-дневного цикла. Большинству пациенток (79%) было проведено по 6 циклов ХТ, 5 пациенток получили по 7, 8 пациенток — по 8 циклов. Бевацизумаб не включали в I-й цикл (непосредственно после операции); поддерживающее введение этого препарата продолжалось в течение 1 года (от 0 до 25 циклов, в среднем —

17). Всего было проведено 364 цикла комбинированной ХТ и 556 циклов поддерживающей терапии.

Токсичность лечения оценивали у всех пациентов согласно требованиям Администрации по контролю за продуктами питания и лекарствами (FDA US) и Genentech Drug Safety (Common Terminology Criteria for Adverse Events version 3). Об эффективности лечения судили по клиническим данным, результатам КТ, уровню СА-125 в крови (обследование каждые 3 мес), показателям общей и безрецидивной выживаемости (ОВ, БРВ). Ответ опухоли оценивали согласно критериям RECIST, динамику СА-125 — согласно критерию Rustin [26].

Токсичность проведенного лечения была невысокой (в подавляющем большинстве случаев (86%) 1–2-й степени). Проведение комбинированной лекарственной ХТ (364 цикла) ассоциировалось с развитием 2 легочных тромбоэмболий и 2 ГИР (летальные исходы отсутствовали). Наиболее частыми в этот период лечения были гематологические осложнения (83 случая), в первую очередь нейтропения (43). Костно-мышечную боль отмечали у 49 пациенток, метаболические нарушения — у 42, геморрагию — у 47, алопецию — у 53, нейропатию — у 41; зафиксировано по 20 случаев изменения функциональных тестов печени, рвоты, кашля или одышки и 10 случаев артериальной гипертензии. Аллергические реакции (только на паклитаксел) выявили у 6 пациенток. Потребовалась редукция дозы паклитаксела у 4 больных (9 введений), карбоплатина — у 3 пациенток (4 введения).

В течение монотерапии бевацизумабом (556 циклов) развития тромбоэмболии и/или ГИР не было; отсутствовали любые проявления токсичности 4-й степени, токсичность 3-й степени отмечали в 2,6% циклов. Гематологическую токсичность 1–2-й степени выявляли у 23 пациенток (из них у 12 — анемии). Наиболее частыми были: развитие костно-мышечной боли (42), метаболические нарушения (32), кровотечения (31), слабость и утомляемость (40), артериальная гипертензия (21), сыпь или отек (11), дисфония (11). Все перечисленные явления токсичности устранялись соответствующими лекарственными препаратами.

По завершении ХТ 96% (95% ДИ 90–99%) пациенток продемонстрировали по крайней мере частичный ответ согласно клиническим, радиологическим критериям или нормализации уровня СА-125 (<35 ед./мл). При сочетании клинической оценки и результатов определения СА-125 уровень ответа составил 81% (95% ДИ 71–92%). Согласно критериям RECIST ответ был зафиксирован в 75% (95% ДИ 62–85%) случаев, полный ответ — 23% (95% ДИ 13–36%), частичный ответ — 52% (95% ДИ 38–65%), стабилизация заболевания — 25% (95% ДИ 15–37%). Прогрессирования болезни на фоне комбинированной ХТ не зафиксировано. Оценка динамики СА-125 согласно критерию Rustin показала наличие ответа у 94% (95% ДИ 86–99%) пациенток: полный ответ — 75% (95% ДИ 62–87%), частичный — 20% (95% ДИ 10–34%), стабилизация — 4% (95% ДИ 1–14%).

При сочетанной оценке клинического и Са-125 ответа эффект составил 81% (95% ДИ 71–92%).

Из поддерживающего лечения бевацизумабом (до лечения или на разных циклах были исключены 27 пациенток: из них 26% в связи с прогрессированием болезни, 6% в связи с токсическими проявлениями, 11% — по другим различным причинам. 3-летняя ОВ пациенток, получивших поддерживающее лечение, — 75%, медиана еще не достигнута. 3-летняя БРВ — 58%, медиана БРВ в настоящее время определена как 29,8 мес (нижняя граница 95% ДИ 17,3 мес, верхняя граница еще не определена). Полученные данные свидетельствуют, что комбинация карбоплатина, паклитаксела и бевацизумаба в 1-й линии лечения с последующей поддерживающей терапией бевацизумабом имеет приемлемый уровень токсичности и достаточно эффективна.

Таким образом, можно заключить, что в нескольких испытаниях II фазы продемонстрирована эффективность бевацизумаба (как монотерапии или в комбинации с цитостатическими химиопрепаратами) в лечении больных РЯ в различных клинических ситуациях [20–22, 24, 25, 27, 28]. Получены данные, которые обосновывают использование этого препарата в сочетании с карбоплатином и паклитакселом в 1-й линии терапии (после циторедуктивной операции) и поддерживающем лечении у больных с первично диагностированным распространенным РЯ [25]. В то же время необходимы рандомизированные исследования эффективности моно- и комбинированной терапии этим препаратом у ранее леченых больных РЯ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, *et al.* Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007; **57**: 43–66.
2. Cannistra SA. Cancer of the ovary. *N Engl J Med* 2004; **351**: 2519–29.
3. Рак в Україні 2009–2010. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюл нац канцерсерстру в Україні 2011; (12): 61–2.
4. Свінціцький ВС, Воробйова ЛІ. Злоякісні пухлини яєчника: оптимізація комплексного лікування. *Онкологія* 2010; **12** (1): 93–7.
5. Cannistra S, McGuire W. Progress in the management of gynecologic cancer. *J Clin Oncol* 2007; **25**: 2865–6.
6. US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention: United States cancer statistics. <http://apps.nccd.cdc.gov/uscs/>
7. Международный опыт применения Паклитаксела в лечении больных раком яичника. *Онкология* 2011; **13** (1): 68–73.
8. Santin AD, Hermonat PL, Ravaggi A, *et al.* Secretion of vascular endothelial growth factor in ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 1999; **20**: 177–81.
9. Cooper BC, Ritchie JM, Broghammer CL, *et al.* Preoperative serum vascular endothelial growth factor levels: Significance in ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2002; **8**: 3193–7.
10. Presta LG, Chen H, O'Connor SJ, *et al.* Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. *Cancer Res* 1997; **57**: 4593–9.
11. Kim KJ, Li B, Houck K, *et al.* The vascular endothelial growth factor proteins: Identification of biologically relevant

regions by neutralizing monoclonal antibodies. *Growth Factors* 1992; **7**: 53–64.

12. Новый подход к лечению пациентов с пострadiационным некрозом головного мозга. *Онкология* 2010; **12** (3): 261–2.

13. Пономарева ОВ. Трансляционные исследования и эволюция подходов к лечению больных раком молочной железы. *Онкология* 2010; **12** (4): 369–76.

14. Greil R, Moik M, Reitsamer R, et al. Neoadjuvant bevacizumab, docetaxel and capecitabine combination therapy for HER2/neu-negative invasive breast cancer: efficacy and safety in a phase II pilot study. *Europ J Surg Oncol* 2009; **35** (10): 1048–54.

15. O'Shaughnessy J, Dieras V, Glaspy J, et al. Comparison of subgroup analyses of PFS from three phase III studies of Avastin in combination with chemotherapy in patients with HER2-negative metastatic breast cancer. San Antonio Breast Cancer Symposium, Dec, San Antonio, Texas, 2009: Post 207.

16. <http://www.cancer.gov/search/ResultsClinicalTrials> (сайт National Cancer Institute).

17. Пономарева ОВ. Современные представления о возможностях лекарственной терапии пациенток с тройным негативным раком молочной железы. *Онкология* 2011; **13** (3 (49)): 214–23.

18. Mesiano S, Ferrara N, Jaffe RB. Role of vascular endothelial growth factor in ovarian cancer: Inhibition of ascites formation by immunoneutralization. *Am J Pathol* 1998; **153**: 1249–56.

19. Markman M, Liu PY, Wilczynski S, et al. Phase III randomized trial of 12 versus 3 months of maintenance paclitaxel in patients with advanced ovarian cancer after complete response to platinum and paclitaxel-based chemotherapy: A Southwest Oncology Group and Gynecologic Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2003; **21**: 2460–5.

20. Burger RA, Sill MW, Monk BJ, et al. 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; **25**: 5165–71.

21. Garcia AA, Oza AM, Hirte H, et al. Interim report of a phase II clinical trial of bevacizumab (Bev) and low dose metronomic oral cyclophosphamide (mCTX) in recurrent ovarian (OC) and primary peritoneal carcinoma: A California Cancer Consortium Trial. *J Clin Oncol* 2005; **23** (suppl 16S): 455s (Abstr 5000).

22. Cannistra SA, Matulonis UA, Penson RT, et al. Phase II study of bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer or peritoneal serous cancer. *J Clin Oncol* 2007; **25**: 5180–6.

23. Simpkins F, Belinson JL, Rose PG. Avoiding bevacizumab related gastrointestinal toxicity for recurrent ovarian cancer by careful patient screening. *Gynecol Oncol* 2007; **107**: 118–23.

24. Micha JP, Goldstein BH, Rettenmaier MA, et al. 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; **17**: 771–6.

25. Penson RT, Dizon DS, Cannistra SA, et al. Phase II study of carboplatin, paclitaxel, and bevacizumab with maintenance bevacizumab as first-line chemotherapy for advanced Müllerian tumors. *J Clin Oncol* 2010; **28** (1): 154–9.

26. Rustin GJ, Bast RC Jr, Kelloff GJ, et al. Use of CA-125 in clinical trial evaluation of new therapeutic drugs for ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2004; **10**: 3919–26.

27. Garcia AA, 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. *J Clin Oncol* 2008; **26**: 76–82.

28. Wright JD, Hagemann A, Rader JS, et al. Bevacizumab combination therapy in recurrent, platinum-refractory, epithelial ovarian carcinoma: A retrospective analysis. *Cancer* 2006; **107**: 83–9.

## EFFICACY OF BEVACIZUMAB IN COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH ADVANCED OVARIAN CANCER

**Summary.** *The results of clinical trials, which validate the efficacy and safety of different regimens of administration of Bevacizumab (Avastin) in treatment of patients with advanced ovarian cancer in different clinical situations are presented.*

**Key Words:** ovarian cancer, complex treatment, chemotherapy, Bevacizumab (Avastin).

**Адрес для переписки:**

ООО «Рош Украина»

БЦ «Леонардо»

01030, Киев, ул. Богдана Хмельницкого, 19–21