

РОЛЬ БЕВАЦИЗУМАБА В ЛЕЧЕНИИ РАКА ЯИЧНИКОВ

С.В. Хохлова

ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Ангиогенез играет важную роль в развитии и метастазировании рака яичников. Бевацизумаб, наиболее изученный в лечении рака яичников ингибитор ангиогенеза, продемонстрировал высокую эффективность как при рецидивах, так и в первой линии.

Ключевые слова: ангиогенез, рак яичников, маркеры эффективности, бевацизумаб.

THE ROLE OF BEVACIZUMAB IN THE TREATMENT OF OVARIAN CANCER

S.V. Khokhlova

Federal State Budgetary Institution — Russian Oncological Scientific Center named after N.N. Blokhin of the Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Angiogenesis plays an important role in the development and metastasis of ovarian cancer. Bevacizumab, which is the most studied angiogenesis inhibitor in the treatment of ovarian cancer, demonstrated high effectiveness both with recurrence and with first-line.

Key words: angiogenesis, ovarian cancer, markers of the effectiveness, bevacizumab.

Несмотря на успехи в хирургическом и лекарственном лечении, рак яичников остается основной причиной смерти у женщин с гинекологическими злокачественными опухолями. Революцией в лечении рака яичников (РЯ) было открытие препаратов платины, затем таксанов. Но с 2004 года, с момента установления стандартной схемы химиотерапии первой линии на основе препаратов платины и таксанов, общая выживаемость существенно не повысилась. Поэтому в последние годы основной акцент в лечении РЯ направлен на альтернативные методы, основанные на понимании молекулярной биологии рака. Наиболее перспективными биологическими мишенями для РЯ, по данным литературы, являются факторы ангиогенеза, фолатные рецепторы и нарушения в системе репарации ДНК. Проводится множество исследований в этом направлении, но наиболее изучен в лечении РЯ ингибитор сосудистого фактора роста бевацизумаб.

Ангиогенез играет важную роль в биологии рака яичников. Новые кровеносные сосуды в опухоли появляются уже при ее размерах в 100–200 мкм. Этот процесс осуществляется через семейство VEGF факторов роста и рецепторов. Бевацизумаб — рекомбинантное человеческое моноклональное антитело к VEGF лиганду, кото-

рое связывает и инактивирует VEGF, тем самым подавляя пролиферацию эндотелиальных клеток.

Многочисленные ретроспективные клинические исследования показали, что полиморфизм VEGF и увеличение VEGF экспрессии генов коррелирует с плохим прогнозом.

Высокий уровень экспрессии VEGF обнаруживается и в первичной опухоли, и в метастазах, и в асцитической жидкости. Связь между экспрессией VEGF и прогнозом при РЯ была отмечена еще в середине 1990 годов, когда иммуногистохимическим методом исследовали экспрессию VEGF в 68 образцах ткани (парафиновых блоках) РЯ первой-второй стадии, пограничной опухоли первой и второй стадии и нормальной ткани. Было отмечено, что гиперэкспрессия VEGF коррелирует с меньшим безрецидивным периодом [1]. В 2002 году изучалась экспрессия VEGF у 101 больных РЯ с низкой степенью дифференцировки, у 16 — с высокой степенью дифференцировки и у 34 женщин с пограничной опухолью. При этом повышение уровня VEGF ассоциировалось с более низкой степенью дифференцировки опухоли и более низкой выживаемостью, что дает основания для использования этого показателя как прогностического маркера для РЯ [2]. У 86 больных РЯ со второй и четвертой стадиями заболевания исследовали уровень некоторых

факторов ангиогенеза (CD 105, трансформированный фактор роста ЯS (TGF- β $_{1/2}$), ангиопоэтин 2, васкулярный эндотелиальный фактор роста (VEGF) и фактор некроза опухоли- α) перед началом комбинированного лечения, включавшего циторедуктивную операцию с последующей платиносодержащей химиотерапией. Высокий уровень TGF- β $_{1/2}$ и CD 105 оказались независимыми факторами лучшей выживаемости (не достигнута по сравнению с 39 месяцами, $p=0,009$), а высокий уровень TGF- β $_{1/2}$ и низкий уровень VEGF ассоциировались с более длительным периодом до прогрессирования (49 по сравнению с 17 месяцами, $p=0,022$). Остальные факторы не показали своего значения. В исследовании была подтверждена прогностически неблагоприятная роль высокого уровня VEGF как ключевого фактора ангиогенеза, что предопределяет использование вместе с химиотерапией ингибиторов ангиогенеза в подобных группах больных [3].

Сначала множество исследований было проведено по изучению бевацизумаба во второй фазе. В исследовании GOG 170D бевацизумаб применялся в дозе 15 мг/кг один раз в три недели у 62 пациенток как с платиночувствительными, так и резистентными к препаратам платины формами рецидивов РЯ [4]. Из 62 больных в 58% наблюдениях (т.е. чуть больше половины) составляли пациентки с платиночувствительным рецидивом РЯ. Ранее, до применения бевацизумаба, 66% больных получили по два предшествующих режима химиотерапии. Объективный ответ составил 21%, из которых только у 3% пациенток были отмечены полные ремиссии, а стабилизация заболевания более шести месяцев — у 52% больных. Медиана времени до прогрессирования составила 4,7 месяца, а медиана общей выживаемости — 16,9 месяцев. Венозный тромбоз четвертой степени наблюдался в 3% наблюдений, гипертензия третьей степени — в 9% наблюдений. Эпизодов кровотечения и перфорации кишечника отмечено не было.

Кроме того, в исследовании изучали некоторые факторы и маркеры для прогнозирования ответа на терапию бевацизумабом (VEGF, определение плотности микрососудов-CD31, тромбоспондин-1 (TSP-1), мутация p53). Маркером плотности микрососудов является CD31, который находится на предшественниках эндотелиальных и стромальных клеток, макрофагах, CD4+. TSP-1-сложный белок, эндогенный ингибитор ангиогенеза, но также может стимулировать ангиогенез через свой гепарин-связывающий домен посредством модуляции внеклеточных протеаз при прогрессировании заболева-

ния. При низком уровне CD31 (низкая плотность сосудов) частичный ответ на бевацизумаб составил 39%, а при высоком — 14%.

В других исследованиях, в которых также изучали уровни CD31 при раке молочной железы и толстой кишки, такой корреляции не получено. Авторы данного исследования предполагают, что уровень CD31 влияет только при РЯ. Увеличение TSP-1 было связано с уменьшением риска прогрессирования заболевания (HR=0,63,95% CI=0,43–0,93) и смерти с учетом коррекции прогностических переменных (HR=0,603,95% CI=0,36–0,99). Снижение риска смерти наблюдалось у женщин с мутацией p53 по сравнению с отсутствием мутации (HR=0,42, 95% CI=0,188–0,93).

После корректировки прогностических переменных статус p53 не влиял на выживаемость. Высокий уровень сывороточного VEGF был связан с заметным повышением риска смерти (HR=2,66,95% CI=1,36–5,19). Несмотря на малую выборку больных, отсутствие контрольной группы, эти коррелятивные исследования доказывают возможность использовать данные маркеры для отбора пациенток, которым целесообразно назначение бевацизумаба, однако для подтверждения этих данных необходимы большие перспективные исследования.

Исследование ORBIT было проведено при изучении бевацизумаба в монотерапии у 44 многократно леченых пациенток с диагнозом РЯ [5]. Бевацизумаб назначали 15 мг/кг один раз в 21 день. В 16% наблюдений лечение было эффективным, заболевание стабилизировалось на срок более шести месяцев у 61% пациенток, более 12 месяцев — у 25%. Медиана времени до прогрессирования составила 4,4 месяца, а медиана выживаемости — 10,7 месяца. Осложнения лечения: перфорация кишечника — 11,4% наблюдений, токсичность третьей степени в виде гипертензии и болей в животе — в 9% и 5% наблюдениях, соответственно, а токсичности четвертой степени отмечено не было. Эффективность бевацизумаба в монотерапии представлена в таблице 1.

Обращает на себя внимание тот факт, что в исследовании Burger с соавт. не было случаев перфорации кишечника по сравнению с исследованием Cannistra с соавт. Причина кроется, по всей видимости, в степени распространения опухолевого процесса.

Как известно, VEGF повышает проницаемость сосудов и экспрессируется в большом количестве в асцитической жидкости. У девяти пациенток с рефрактерным к лечению асцитом (трое — больные

раком яичников, двое — раком молочной железы, и по одной больной раком поджелудочной железы, мезотелиомой брюшины, раком желудка, первичной опухолью брюшины) изучали интраперитонеальное введение бевацизамаба в дозе 5 мг/кг с интервалом один раз в четыре недели. Пациентки получили от одного до трех введений бевацизамаба. Среднее время наблюдения составило три месяца. Из токсичности был отмечен один эпизод венозного тромбоза, три эпизода фебрильной нейтропении без инфекционных осложнений. Все остальные виды токсичности (гипертензия, боли в животе, тошнота) наблюдались не более первой-второй степени. У восьми из девяти больных интервал между лапароцентезами был увеличен. По критериям RECIST у двух больных зафиксирована частичная ремиссия, и у двух — прогрессирование заболевания [6].

García с соавт. изучали комбинацию бевацизамаба (доза 10 мг/кг каждые две недели) с метронным введением циклофосфана в дозе 50 мг/сут постоянно. При этом из всей группы (n=70) только у 28 больных был отмечен платинорезистентный рецидив. Частичная ремиссия наблюдалась в 24% случаев (95% CI 15%–36%), стабилизация — в 64% (95% CI 50%–74%). Ответ на лечение зависел от гистологического типа опухоли и составил 30% у пациенток с серозной аденокарциномой яичников, 50% — у больных со светлоклеточной аденокарциномой и 5% — у больных с другими гистологическими типами (муцинозная аденокарцинома, недифференцированный рак). Медиана времени до прогрессирования во всей группе составила 7,2 месяца (95% CI 5,3–8,7), медиана выживаемости — 16,9 месяцев (95% CI 11,4–25,2) (рис. 1.) Медиана времени до прогрессирования у пациен-

ток с платиночувствительным рецидивом составила девять месяцев, а при резистентном к препаратам платины рецидиве — 4,7 месяца. Медиана выживаемости у больных с платиночувствительным рецидивом также оказалась значительно выше и составила 24 месяца по сравнению с платинорезистентным рецидивом РЯ (11 месяцев).

Из токсичности третьей-четвертой степени (на курсы) отмечалась лимфопения на 14% курсах, нейтропения и тромбоцитопения — по 1% наблюдений. Из негематологической токсичности (на курсы) наблюдалась слабость в 6% случаев, гастроинтестинальные нарушения в виде непроходимости на 6% курсах, боли в животе в 13%, все остальные виды токсичности третьей-четвертой степени встречались на менее 2% курсах. Гипертензия и протеинурия наблюдались всего на 39% и 44% курсах и были в основном первой-второй степени. Перфорация кишечника второй степени наблюдалась у одной больной со стабилизацией заболевания на девятом курсе лечения. В этом исследовании изучали генный полиморфизм для обнаружения факторов, предсказывающих эффективность бевацизамаба. Изучали наличие и полиморфизм VEGF, E-селектина и тромбоспондина 1, как маркеров прогноза эффективности лечения бевацизамабом, но корреляции с ответом отмечено не было [7].

Также в 2008 и 2009 годах появились публикации по изучению бевацизамаба с топотеканом и ПЛД (пегилированный липосомальный доксорубицин) у пациенток с платинорезистентным и чувствительным рецидивом РЯ, где эффективность лечения составила 22% и 36% при лечении бевацизамабом с топотеканом и ПЛД соответственно [8].

Таблица 1

Результаты фазы II исследований бевацизамаба в монорежиме

	Burger et al	Cannistra et al
Число б-х	62	44
Кол-во предшествующих линий ХТ	<2	2–3 (резистентные к ПЛД или топотекану)
% больных с платиночувствительным рецидивом	58%	0%
ОЭ %	21%	16%
Стабилизация, %	52%	64%
МВДП, мес	4,7	4,4
МВ, мес	16,9	10,7
Перфорация кишечника %	0%	11,4%

ОЭ — объективный ответ. МВДП — медиана времени до прогрессирования. МВ — медиана выживаемости. ПЛД — пегилированный липосомальный доксорубицин

Опухоли придатков матки

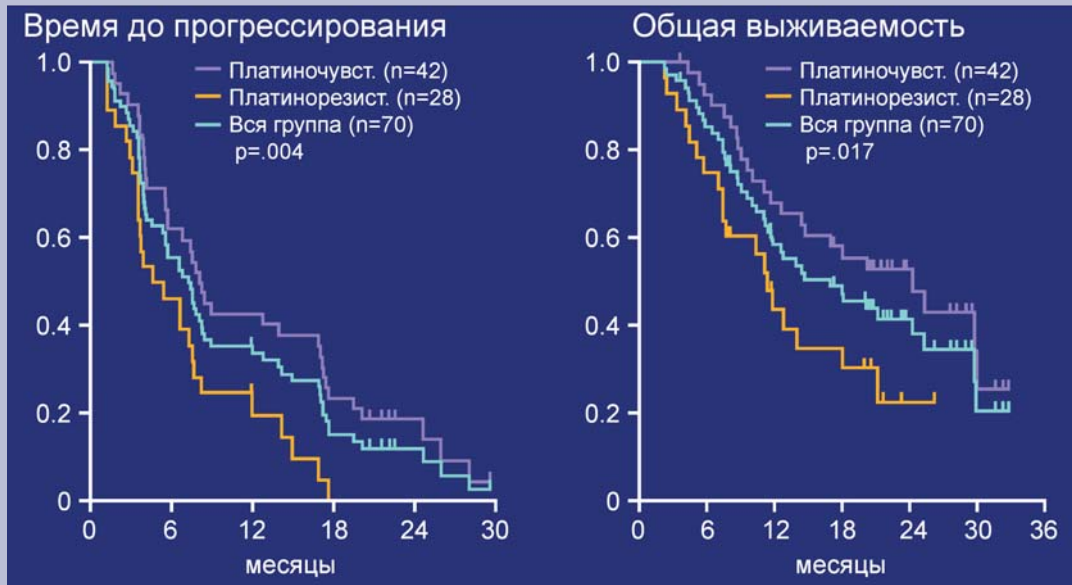


Рис. 1. Медиана времени до прогрессирования и общая выживаемость в исследовании бевацизумаба с циклофосфамидом

Если мы сравним результаты лечения бевацизумабом как в монотерапии, так и в комбинации с химиотерапией при платиночувствительных и резистентных рецидивах РЯ с принятым стандартом, то результаты оказываются схожими (рис. 2.)

Проводится исследование, где сравнивают бевацизумаб с цитостатиками и в монотерапии (стандартном лечении) у пациенток с платинорезистентным рецидивом РЯ (рис. 3.)

В исследование были включены 361 пациентка. Медиана выживаемости без прогрессирования

	число предш.р еж	Платиночувств.	платинорезист.	режимы	ОЭ (%)	МВДП (мес)	МОВ (мес)	
Монотерапия авастинном								
Burger 2007	62	≤2	✓	✓	бевацизумаб	21	4.7	17
Cannistra 2007	44	2-3		✓	бевацизумаб	16	4.4	
Комбиниров. режимы								
Garcia 2008	70	≤3	✓	✓	бевацизумаб + циклофосфамид	24	7.2	16.9
McGonigle 2008	22	≤2		✓	бевацизумаб + топотекан	22	-	-
Kikuchi 2009	22	>1	✓	✓	бевацизумаб + ПЛД	36	-	-
Стандартное лечение								
Платиночувствительные рецидивы	1-2		✓		платина ± паклитаксел, гемцитабин или ПЛД	31-47	5.8-13.0	17.3-29.0
Платинорезистентные рецидивы	1-2			✓	топотекан, гемцитабин или ПЛД	6-29	3.1-4.6	9.5-13.5

Рис. 2. Вторая фаза исследований бевацизумаба при платиночувствительных/резистентных рецидивах РЯ

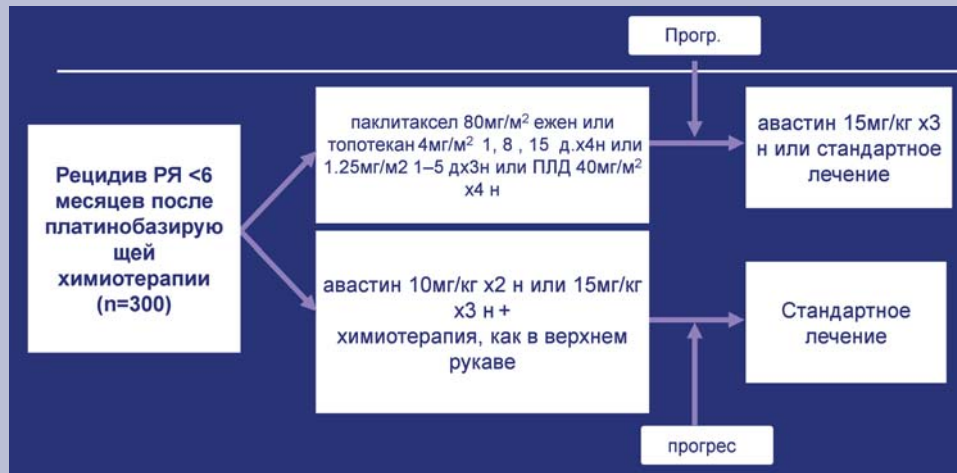


Рис. 3. AURELIA. Исследования бевацизумаба с цитостатиками и в монотерапии при платинорезистентном рецидиве РЯ

в группе больных с добавлением бевацизумаба составила 6,7 месяцев по сравнению с 3,4 месяцами при лечении только химиотерапией (HR 95% CI 0.48 $p < 0.001$) [9]. Объективный ответ в группе пациенток, получавших одну химиотерапию, составил 12,6%, а в группе с добавлением бевацизумаба — 30,9% ($p = 0,001$).

Проводится исследование GOG 213 при платиночувствительном рецидиве РЯ, цель которого — определить роль повторной циторедуктивной операции с последующей химиотерапией с добавлением бевацизумаба в сравнении только с лекарственным лечением без операции.

На ASCO 2011 года были доложены результаты исследования OCEANS, где при платиночувствительном рецидиве РЯ изучалась комбинация ХТ карбоплатина с гемцитабином с добавлением и без

бевацизумаба в дозе 15 мг/кг до прогрессирования (рис. 4.).

В исследование были включены 484 больных с платиночувствительным рецидивом РЯ, по 242 в каждой группе. Характеристики больных группы были хорошо сбалансированы. Все 100% пациенток в обеих группах получали в первой линии паклитаксел с карбоплатином. Выживаемость без прогрессирования в группе пациенток, леченных бевацизумабом, достоверно была выше, чем в группе без бевацизумаба (12,4 месяца по сравнению с 8,4 месяцами $p < 0,0001$) (рис. 5.).

При анализе эффективности лечения в зависимости от соматического состояния пациенток, возраста, бесплатинового интервала, в группе больных, получавших бевацизумаб, результаты были лучше. Особое преимущество от добавления препарата отмечалось в прогностически неблагоприятной

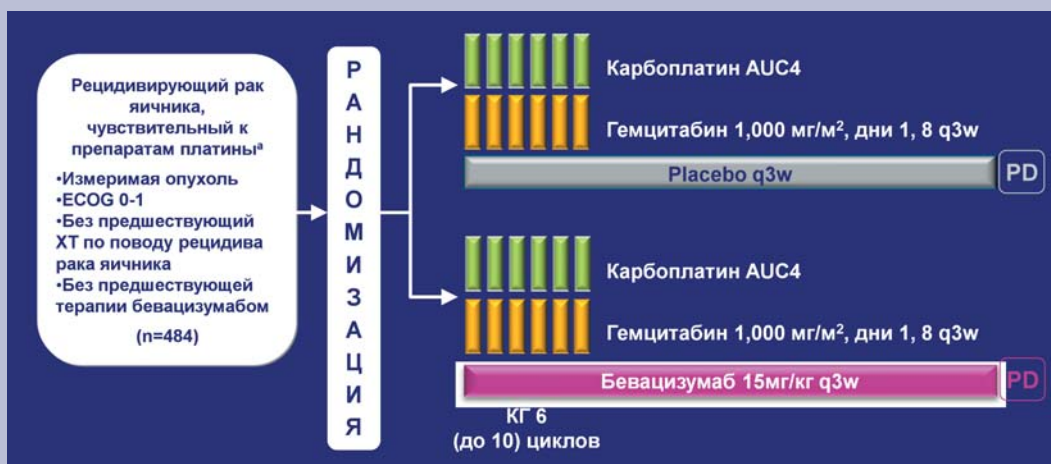


Рис. 4. Дизайн исследования OCEANS

Опухоли придатков матки

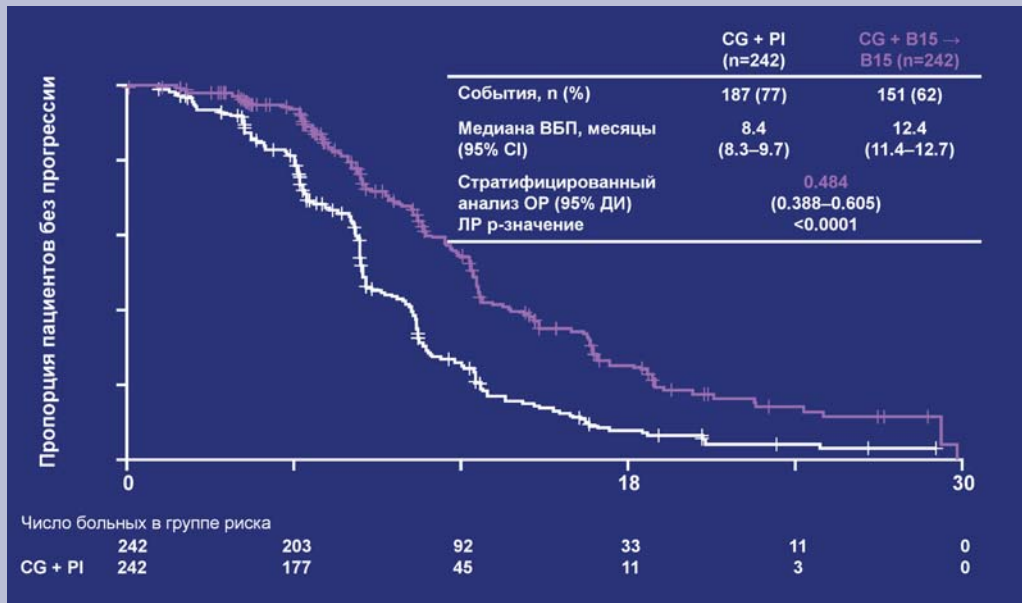


Рис. 5. Выживаемость без прогрессирования. OCEANS

группе больных с бесплатиновым интервалом от шести до 12 месяцев (HR=0,41 (0,29–0,58)). Объективный ответ в группе с бевацизумабом составил 78,5% по сравнению с 57,4% ($p<0.0001$) в группе пациенток, леченных без добавления бевацизумаба. По предварительным данным медиана выживаемости больных в группе с бевацизумабом составила 35,5 месяцев, а в группе без бевацизумаба — 29,9 месяцев ($p=0.094$) (рис. 6.).

Нежелательные явления, которые отмечались в группе пациенток с добавлением бевацизумаба, были предсказуемы. Отмечался больший процент гипертензий >3 степени (17% по сравнению с 1%) и протеинурии >3 степени (9% по сравнению с 1%). Перфораций полых органов не отмечалось. Стратегия лечения гипертензий, связанных с бевацизумабом, не определена, но использование традиционных гипотензивных препаратов, включая бета-

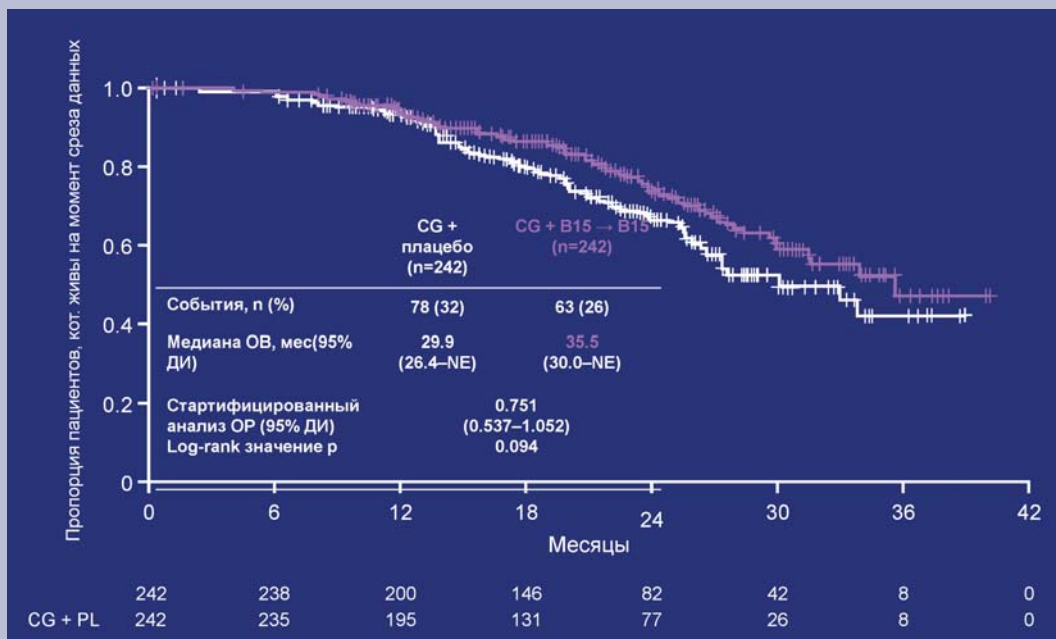


Рис. 6. Выживаемость. OCEANS

блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы АПФ, демонстрируют хороший результат в управлении гипертонией.

Если говорить о лечении платиночувствительных рецидивов рака яичников, то на современном уровне результаты исследования OCEANS с бевацизумабом на сегодняшний день лучшие. В исследовании ICON 4 выживаемость без прогрессирования при использовании комбинации паклитаксела с препаратами платины составила 12 месяцев, в исследовании AGO ovar 2.5 комбинация гемцитабина с карбоплатином демонстрировала выживаемость без прогрессирования 8,6 месяцев, а в исследовании CALIPSO выживаемость без прогрессирования у больных, леченных комбинацией ПЛД с карбоплатином, составила 11,3 месяца. В 2011 году опубликованы предварительные результаты лечения 54 больных с платиночувствительным рецидивом РЯ комбинацией ПЛД и карбоплатина с добавлением бевацизумаба в дозе 10 мг/кг. Объективный ответ составил 72,2%, а выживаемость без прогрессирования — 14,1 месяца [10].

После получения высоких результатов лечения бевацизумаба как в монотерапии, так и в сочетании с химиотерапией при рецидивах РЯ далее проведен ряд исследований по изучению бевацизумаба в первой линии. Угнетая появление новых сосудов, препарат перспективен для усиления действия цитостатиков и в качестве поддерживающего лечения после достижения полной ремиссии, т.е. может сдерживать развитие метастазов. В связи с этим исследования касаются использования бевацизумаба в первой линии химиотерапии с последующей поддерживающей терапией бевацизумабом.

Комбинация бевацизумаба (15 мг/кг) с паклитакселом (175 мг/м²) и карбоплатином (AUC 5) до шести циклов в одном из первых исследований у 20 пациенток РЯ продемонстрировала эффективность лечения 80%, при этом у пациенток, у которых объем циторедуктивной операции был опти-

мальным, эффективность лечения составила 70%, а при неоптимальном объеме эффективность — 10%. Из гематологической токсичности нейтропения третьей-четвертой степени наблюдалась у 80% больных, анемия и тромбоцитопения первой-второй степени — в 95% и 90% случаев. Четвертая степень негематологической токсичности не была отмечена вообще, но в 10% наблюдений встречалась гипертензия третьей степени и в 5% — полинейропатия третьей степени. Случаев перфорации кишечника зафиксировано не было.

Предварительные результаты по лечению РЯ в первой линии бевацизумабом в комбинации с химиотерапией представил Penson в соавт. 2010 г. [11]. В исследовании дана оценка эффективности лечения 62 больных с >IC стадией РЯ. Вначале больные получали 6–8 курсов ХТ по схеме: паклитаксел 175 мг/м² + карбоплатин AUC 5 + бевацизумаб (15 мг/кг), затем в течение года с поддерживающей целью проводили монотерапию бевацизумабом 15 мг/кг один раз в три недели. Эффективность данного режима составила 75%. (Данные по эффективности комбинации представлены в табл. 2.)

Медиана времени до прогрессирования составила 29,8 месяца, а медиана выживаемости не достигнута. Результаты этого исследования на первый взгляд вселили надежду на увеличение эффективности лечения пациенток РЯ с добавлением бевацизумаба к стандартной химиотерапии первой линии.

Однако результаты рандомизированного многоцентрового исследования GOG 0218, опубликованные в 2010 году, не показали таких высоких результатов [12]. В исследование включили пациенток с третьей стадией заболевания РЯ после хирургического лечения с макроскопической остаточной опухолью (≤ 1 см) или субоптимальным объемом оперативного вмешательства и с четвертой стадией заболевания (рис. 7).

Таблица 2

Эффективность комбинации паклитаксела, карбоплатина и бевацизумаба

Эффективность	бевацизумаб + карбоплатин + таксол (n=62), %
Полная ремиссия	23
Частичная ремиссия	52
Стабилизация	25
Прогрессирование	0
Контроль роста опухоли	100

Опухоли придатков матки

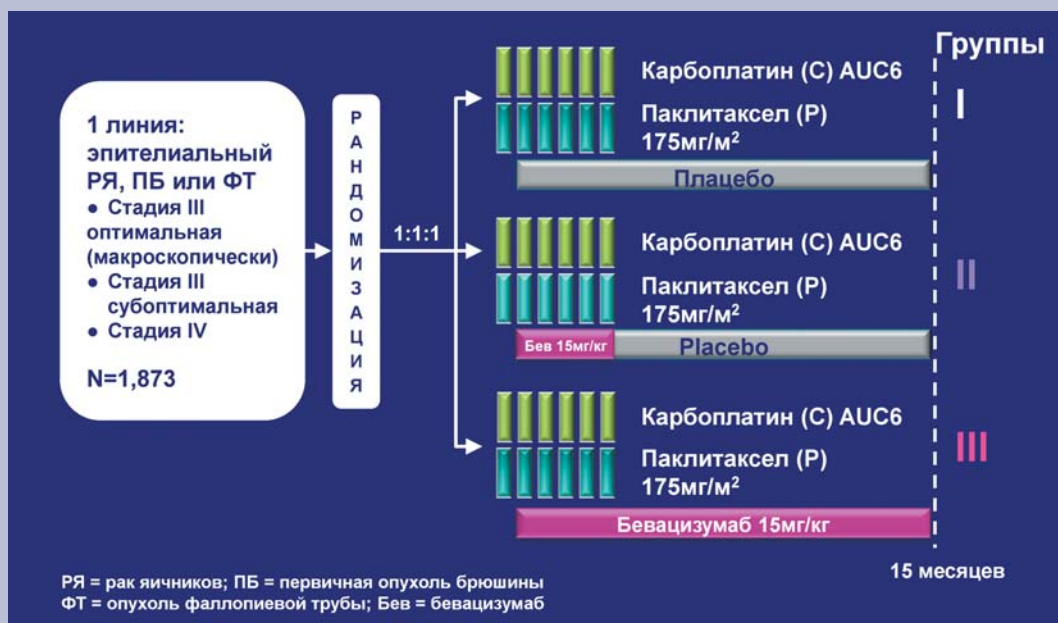


Рис. 7. Дизайн исследования GOG 0218

За период с октября 2005 по июнь 2009 года в исследование были включены 1873 пациентки со средним периодом наблюдения 17,4 месяца (от 0,0–50,7 месяцев). Распределение пациенток по возрасту, по статусу, по стадии заболевания, по гис-

тологическому типу в трех группах было одинаковым (табл. 3).

На момент анализа прогрессирование заболевания отмечено в 48%, 42% и 26% наблюдений, соответственно в I, II, III группах. Токсичность,

Таблица 3

Распределение пациенток в исследовании GOG 0218

Параметры, n %	I Т+К (n= 625), %	II Т+К+Бев (n=625), %	III Т+К+бев-бев (n=623), %
Стадия/размер остаточной опухоли			
III — оптим. циторед. (макроскоп. опухоль)	35	33	35
III — субоптим. циторед.	41	41	39
IV	25	26	27
Гистология			
Серозная	87	84	84
Эндометриоидная	3		4
Светлоклеточная	2	4	3
Муцинозная	1	<1	1
Дифференцировка опухоли Gr.			
Gr. III	66	70	69
Gr. II	15	12	15
Gr. I	5	4	3
Недифференцированная	14	14	14

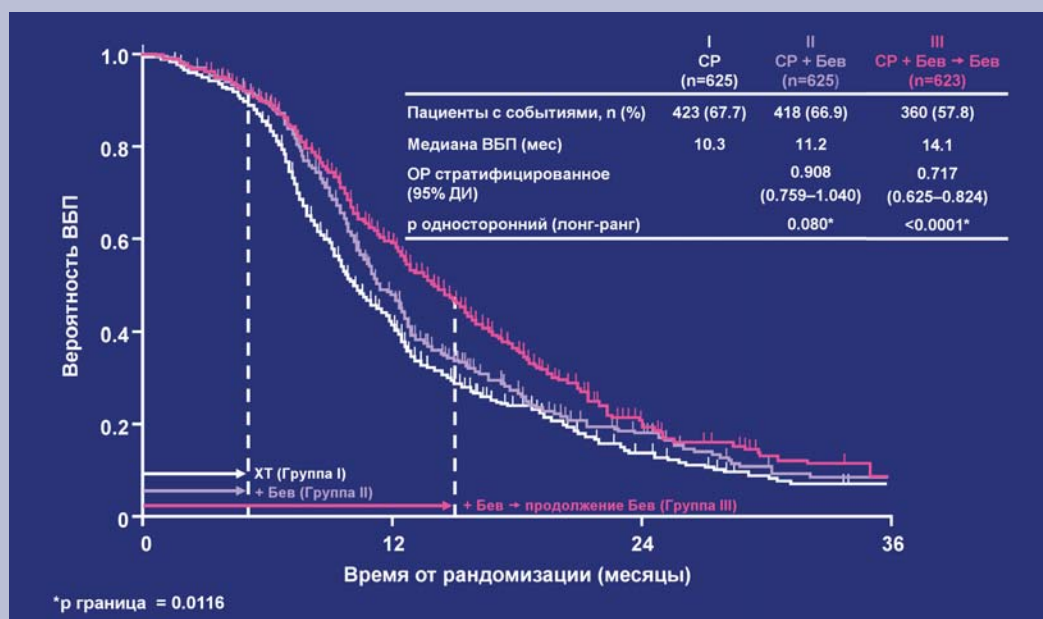


Рис. 8. Выживаемость без прогрессирования GOG 0218

наблюдавшаяся в этом исследовании, представлена в таблице 4.

По данным исследователей, медиана времени до прогрессирования в одном рукаве без бевацизумаба составила 10,3 месяца, во втором, при совместном использовании таксола с карбоплатином и бевацизумабом, без поддержки бевацизумабом, — 11,2 месяца, а в третьем, при использовании бевацизумаба еще и в поддерживающем режиме — 14,1

месяцев (рис. 8).

Медиана времени до прогрессирования оказалась статистически достоверно выше в группе больных, которые получали бевацизумаб не только вместе с химиотерапией, но и в качестве поддерживающего лечения в течение 14 месяцев. При анализе групп пациенток в зависимости от

Таблица 4

Токсичность в исследовании GOG 0218

Побочные явления, n%	I Т+К (n=601), %	II Т+К+Бев (n=607), %	III Т+К+бев-бев (n=608), %
Перфорация кишечника gr. ≥2	1,2	2,8	2,6
Гипертензия gr. ≥2	7,2*	16,5*	22,9*
Протеинурия gr. ≥3	0,7	0,7	1,6
Боли gr. ≥2	41,7	41,5	47,1
Нейтропения gr. ≥4	57,7	63,3	63,3
Фебрильная нейтропения	3,5	4,9	4,3
Фенозные тромбозы	5,8	5,3	6,7
Артериальные тромбозы	0,8	0,7	0,7
Геморрагические инсульты	0	0	0,3
Кровотечения не в ЦНС gr. ≥3	0,8	1,3	2,1
Обратимый задний лейкоэнцефалопатический синдром	0	0,2	0,2

Опухоли придатков матки

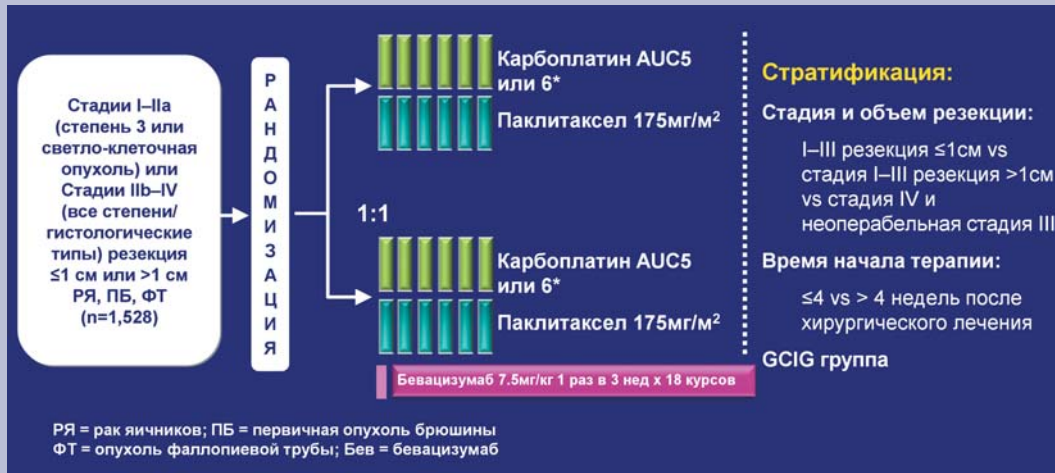


Рис. 9. Дизайн исследования ICON7

объема оперативного вмешательства, от стадии заболевания, от статуса и возраста лучшие результаты также были отмечены в этой группе.

Несмотря на вышесказанное, результаты общей выживаемости оказались одинаковыми. (Данные представлены в табл. 5.)

Далее были опубликованы результаты лечения пациенток в рандомизированном исследовании третьей фазы ICON7 [13] (рис. 9).

В этом исследовании пациентки рандомизировались в две группы. В первой группе проводилось стандартное лечение паклитакселом с карбоплатином шесть циклов, а во второй — лечение бевацизумабом 7,5 мг/кг вместе с химиотерапией по схеме паклитаксел с карбоплатином и в качестве поддерживающего лечения в режиме 12 циклов. В это исследование были включено 1528 больных на первой-четвертой стадиях заболевания. В обеих группах пациентки были хорошо сбалансированы по возрасту, статусу ECOG, гистологическому строению опухоли и степени дифференцировки. У большинства из них — первая-третья стадии заболевания и оптимальный объем циторедуктивных опера-

ций. Выживаемость без прогрессирования в группе с бевацизумабом составила 19,8 месяца по сравнению с 17,4 месяцами в группе без таргетного препарата ($p=0,0010$) [14] (рис. 10).

При анализе группы пациенток с плохим прогнозом (третья и четвертая стадии заболевания и субоптимальная циторедукция) разница в выживаемости без прогрессирования оказалась значительно выше при добавлении бевацизумаба (15,9 месяцев по сравнению с 10,5 месяцами, $p<0,001$) (рис. 11).

Результаты общей выживаемости во всей группе больных существенно не изменились. Однако при промежуточном анализе общей выживаемости в подгруппе с высоким риском (третья и четвертая стадия заболевания и субоптимальная циторедукция) отмечено явное преимущество от добавления бевацизумаба (выживаемость в группе с бевацизумабом составила 36,6 месяцев по сравнению с 28,8 месяцами — без бевацизумаба, $p=0,002$) (рис. 12).

Из токсичности в группе с бевацизумабом отмечался больший процент гипертензий >3 степени (18,3% по сравнению с 2,1% без бевацизумаба).

Таблица 5

Общая выживаемость GOG 0218

	I Т+К (n= 625), %	II Т+К+бев (n=625),%	III Т+К+бев–бев (n=623),%
п, оцененных	156	150	138
МВ, мес	40,6	38,8	43,8
HR (95% CI)		1,036 (0,827–1,297)	0,915 (0,727–1,152)
P		0,2197	0,0641

МВ — медиана выживаемости.

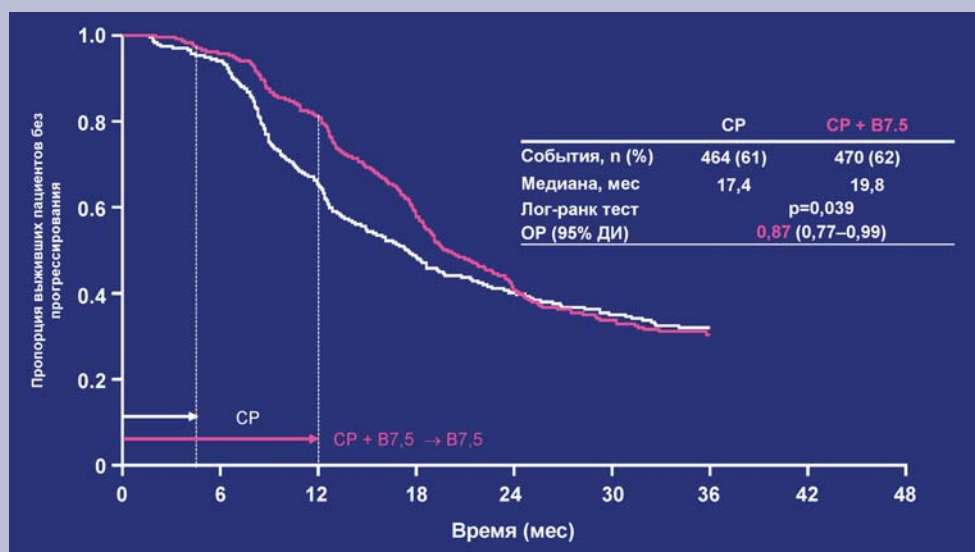


Рис. 10. ICON7. Выживаемость без прогрессирования

По результатам проведенного исследования можно заключить, что комбинация паклитаксела с карбоплатином и с бевацизумабом хорошо переносится, статистически значимые различия отмечались только в отношении гипертензии более третьей степени. Комбинация паклитаксела с карбоплатином и бевацизумабом вместе с химиотерапией и далее в поддерживающем режиме показала достоверное улучшение выживаемости без прогрессирования по сравнению только с химиотерапией.

Если говорить о включении в первую линию химиотерапии бевацизумаба, то увеличивается

выживаемость без прогрессирования, но не общая выживаемость. Отмечается преимущество от добавления бевацизумаба только в группе больных высокого риска (на третьей и четвертой стадии заболевания, с субоптимальной циторедукцией).

Самые лучшие результаты выживаемости первой линии лечения РЯ отмечались при интраперитонеальном введении химиотерапии (результаты исследования GOG 172, где выживаемость без прогрессирования при и/п введении химиотерапии составила 28 месяцев, а общая выживаемость 66 месяцев. Проводится исследование

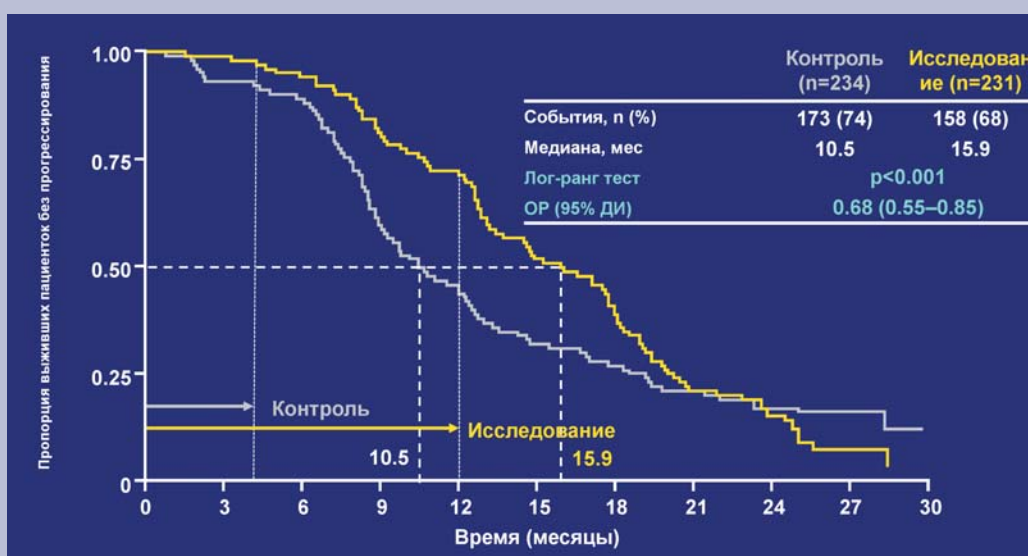


Рис. 11. ICON7. Выживаемость без прогрессирования в группе с плохим прогнозом

Опухоли придатков матки

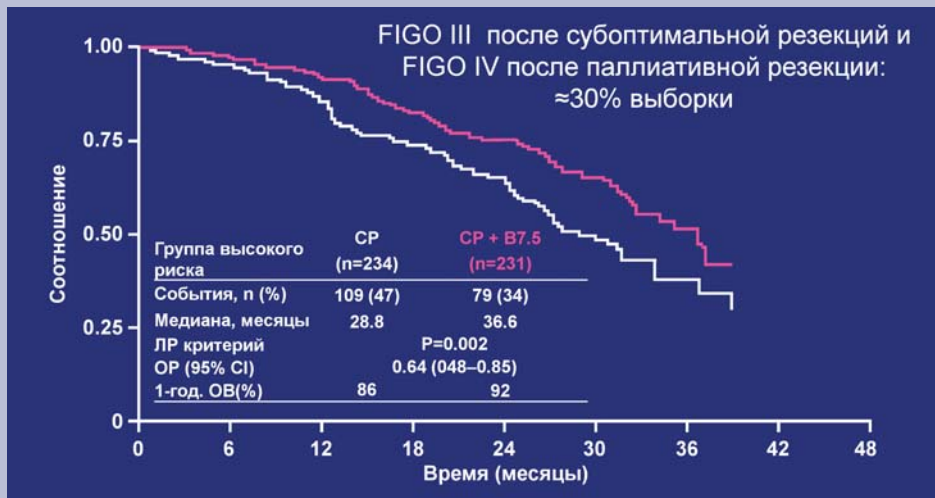


Рис. 12. ICON7. Выживаемость в группе с высоким риском прогрессирования

интрапелонеального введения химиотерапии (дизайн схож с дизайном исследования GOG 172) с в/в введением бевацизумаба — 15 мг/кг до 17 циклов поддерживающего введения [15] для получения лучших результатов лечения. В 2011 году опубликованы предварительные данные о лечении 41 пациентки в данном режиме. 27% больных не смогли продолжить лечение бевацизумабом вследствие гипертензии третьей степени, и у одной больной отмечалась перфорация кишечника. Выживаемость без прогрессирования в этой группе больных составила 28,6 меся-

цев (95% CI.19.1–38.9), т.е. результаты сопоставимы с данными исследования GOG 172. Но выводы делать преждевременно, пока не получим окончательные результаты исследования.

Анализируя имеющиеся данные, можно заключить, что бевацизумаб — эффективный препарат для лечения больных раком яичников как при рецидивах заболевания, так и в первой линии лечения. Что касается рецидивов РЯ, бевацизумаб достоверно увеличивает и выживаемость без прогрессирования, и общую выживаемость у больных. В первой линии лечения бевацизумаб увеличивает только

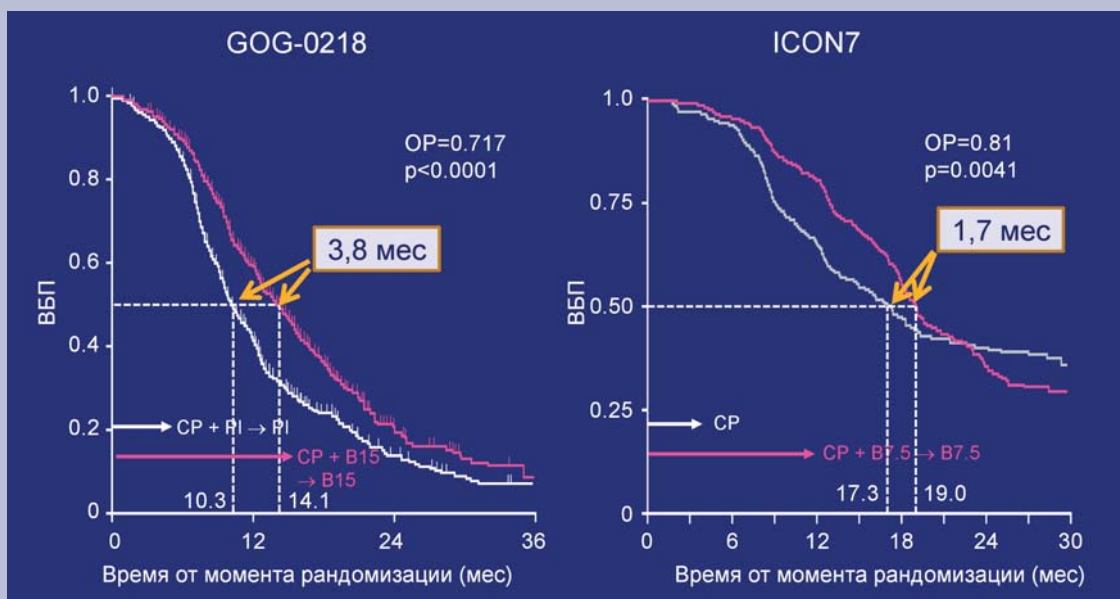


Рис. 13. Различия БОП исследований GOG 0218 и ICON7

выживаемость без прогрессирования, но не общую выживаемость. Однако на результаты общей выживаемости оказывает влияние и последующее лечение. По дизайну исследования ICON7 и GOG 0218 отличались друг от друга и по вводимой дозе бевацизумаба, и по продолжительности его введения в поддерживающем режиме. Разница в выживаемости без прогрессирования при использовании дозы 15 мг/кг между группами была более выраженной

(3,8 месяца в исследовании GOG 0218 по сравнению с 1,7 месяца в исследовании ICON7) (рис. 13).

В 2012 году по результатам этих двух рандомизированных исследований бевацизумаб зарегистрирован в России для лечения пациенток с распространенным раком яичников в первой линии в комбинации с паклитакселом и карбоплатином в дозе 15 мг/кг и далее в поддерживающем режиме в течение 15 месяцев.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Paley P., Goff B. et al.* Vascular endothelial growth factor expression in early stage ovarian carcinoma. *Cancer* 80 (1); 98–106. 1997.
2. *Cooper B., Ritchie J. et al.* Preoperative serum Vascular endothelial growth factor levels; significance in ovarian cancer. *Clin. Cancer Res.* 8(10); 3193–3197. 2002.
3. *Bozas G., Terpos E. et al.* Prechemotherapy serum levels of CD 105, TGF- β $\frac{1}{2}$, VEGF are associated with prognosis in patients with advanced epithelial ovarian cancer treated with cytoreductive surgery and platinum-based chemotherapy. *Int.J. Gynecol. Cancer* 2010; 20; 248–254.
4. *Burger R., Sill M., et al.* Phase II trial bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer. *Journal of clinical Oncology.* V 25, N 33. 2007/
5. *Cannistra S. et al.* Phase II study of bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer or peritoneal serous cancer. *J.Clin.oncol.* 25, 5180–5186.2007.
6. *El-Shami.* Pilot trial of intraperitoneal bevacizumab as a palliative treatment in refractory malignant ascites. *ASCO.*2008. Abst. 434.
7. *Garcia A., Herte H. et al.* Phase II clinical trial of bevacizumab and low-dose metronomic oral cyclophosphamide in recurrent ovarian cancer. *Journal of clinical Oncology.* V26, N 1. 2008.
8. *Timothy A., Craig P. et al.* 2009. *Nature Reviews cancer.* V9. 167–181.2009.
9. *Eric Pujade-Lauraine et al.* AURELIA; A randomized phase III trial evaluating bevacizumab (BEV) plus chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer. *ASCO 2012.* Abst. LBA5002.
10. *M.G. del Carmen. et al.* Pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin plus bevacizumab in patients with platinum sensitive recurrent ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer. *ASCO.* Abst, 5061.
11. *Penson R., Dizon D.* Phase II of carboplatin, paclitaxel, and bevacizumab with maintenance bevacizumab as first-line chemotherapy for advanced ovarian cancer. *Journal of clinical oncology.* V28. N 1. 2010.
12. *Burger R. et al.* Phase III trial of bevacizumab in primary treatment of advanced ovarian cancer, primary peritoneal cancer, or fallopian tube cancer; A Gynecologic Oncology Group study. *ASCO 2010.* Abstr LBA1.
13. *Perren T.J. et al.* A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N.Engl.J.Med.* 2011.dec.29.
14. *Kristensen.G. et al.* Result of interim analysis of overall survival in the GCIG ICON7. *ASCO 2011.* Abst. LBA5006.
15. *Konner J. et al.* Phase II study of intraperitoneal paclitaxel plus cisplatin and intravenous paclitaxel plus bevacizumab as adjuvant treatment of optimal stage II/III epithelial ovarian cancer. *Journal of Clinical Oncology.* V 29. N 35. December 2011.