

# Эффективность таргетной терапии при лечении распространенных форм рака яичников

В.В.Саевец<sup>✉1</sup>, А.В.Важенин<sup>1,2</sup>, Л.Ф.Чернова<sup>1</sup>, И.Г.Шимоткина<sup>1</sup>, О.В.Курченкова<sup>1</sup>, А.А.Мухин<sup>1</sup>, А.В.Таратов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины». 454087, Россия, Челябинск, ул. Блюхера, д. 42;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. 454092, Россия, Челябинск,

ул. Воровского, д. 64

✉lalili2013@mail.ru

**Цель исследования.** Оценить эффективность таргетного препарата бевацизумаб (Авегра®) в комплексном лечении больных распространенными формами рака яичников после субоптимальных циторедуктивных хирургических вмешательств.

**Материалы и методы.** За период с января 2017 по ноябрь 2018 г. в клиническое исследование включены и пролечены пациентки (n=71) с диагнозом «рак яичников III–IV стадии заболевания». Распространенность опухолевого процесса оценивалась согласно классификации FIGO и TNM (2009 г.). Больные были рандомизированы на 2 группы: в 1-ю включена 31 пациентка, лечение проводилось по схеме – паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup>, карбоплатин АУС 6, бевацизумаб 15 мг/кг с интервалом 21 день; во 2-ю (группу контроля) включены 40 пациенток, которым проводилась стандартная лекарственная терапия. Всем больным выполнена интервальная субоптимальная циторедуктивная операция – экстирпация матки с придатками, резекция сальника, перитонэктомия. Оценка эффективности непосредственных и отдаленных результатов осуществлялась методом статистической обработки при помощи программы Statistic 6.0.

**Результаты.** Согласно критериям RESIST 1.1 в 1-й группе зарегистрирован полный ответ в 25,8%, частичный – 51,6%, стабилизация заболевания – 12,9%, прогрессирование – 9,6% случаев. Во 2-й группе полный ответ составил 20% случаев, частичный – 45%, стабилизация – 22,5%, прогрессирование – 12,5%. Медиана общей выживаемости в 1-й группе – 16,5 мес против 10,1 мес во 2-й группе.

**Ключевые слова:** рак яичников, бевацизумаб, комплексное лечение.

**Для цитирования:** Саевец В.В., Важенин А.В., Чернова Л.Ф. и др. Эффективность таргетной терапии при лечении распространенных форм рака яичников. Современная Онкология. 2018; 20 (4): 16–19. DOI: 10.26442/18151434.2018.4.180176

## Journal Article

## The effectiveness of targeted therapy in the treatment of common forms of ovarian cancer

V.V.Saevets<sup>✉1</sup>, A.V.Vazhenin<sup>1,2</sup>, L.F.Chernova<sup>1</sup>, I.G.Shimotkina<sup>1</sup>, O.V.Kurchenkova<sup>1</sup>, A.A.Mukhin<sup>1</sup>, A.V.Taratonov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Chelyabinsk Regional Clinical Center for Oncology and Nuclear Medicine. 454087, Russian Federation, Cheliabinsk, ul. Bliukhera, d. 42;

<sup>2</sup>Medical University of South Ural State of the Ministry of Health of the Russian Federation. 454092, Russian Federation, Chelyabinsk,

ul. Vorovskogo, d. 64

✉lalili2013@mail.ru

### Abstract

**Purpose of the study.** To evaluate the effectiveness of the targeted drug bevacizumab (Avegra®) in the complex treatment of patients with common forms of ovarian cancer after suboptimal cytoreductive surgical interventions.

**Materials and methods.** For the period from January 2017 to November 2018. A clinical study included and treated 71 patients with a diagnosis of ovarian cancer, stage III–IV disease. The prevalence of the tumor process was estimated according to the classification of FIGO and TNM (2009). Patients were randomized into two groups. The first group included 31 patients, the treatment was carried out according to the scheme: paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup>, carboplatin AUC 6, bevacizumab 15 mg/kg with an interval of 21 days. The second group (control group) included 40 patients who received standard drug therapy. Interval suboptimal cytoreductive surgery was performed in all patients – hysterectomy with appendages, epiploic resection, peritonectomy. Evaluation of the effectiveness of immediate and remote The results were carried out by the method of statistical processing using the program Statistic 6.0.

**Results.** According to the criteria of RESIST 1.1 in the first group, a complete response was registered in 25.8%, a partial response in 51.6%, stabilization of the disease in 12.9%, progression of 9.6% of cases. In the second group, the complete response was in 20% of cases, a partial response was 45%, stabilization was 22.5%, progression was 12.5%. The median overall survival in the first group was 16.5 months against 10.1 months in the second group.

**Key words:** ovarian cancer, bevacizumab, complex treatment.

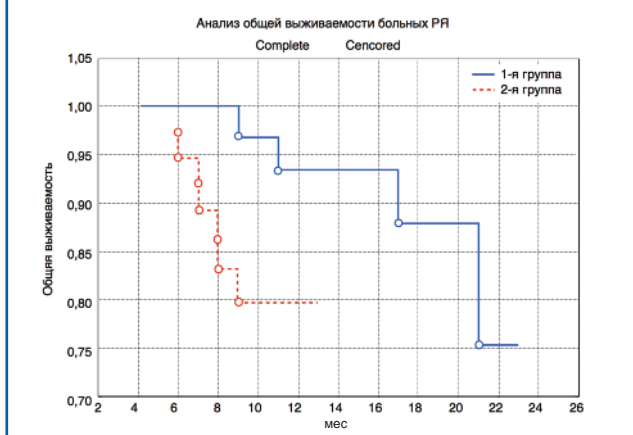
**For citation:** Saevets V.V., Vazhenin A.V., Chernova L.F. et al. The effectiveness of targeted therapy in the treatment of common forms of ovarian cancer. Journal of Modern Oncology. 2018; 20 (4): 16–19. DOI: 10.26442/18151434.2018.4.180176

## Введение

Злокачественные опухоли яичников занимают 8-е место в структуре заболеваемости и 6-е место по смертности среди онкологических заболеваний у женщин. Ежегодно в мире диагностируется около 220 тыс. новых случаев и около 150 тыс. летальных исходов среди опухолей репродуктивной системы у женщин [1]. Одногодичная летальность остается стабильно высокой и составляет 22%. Таким образом, практически 1/4 пациенток с момента выявления злокачественного новообразования яичников погибают на 1-м году жизни после гистологического подтверждения заболевания. По данным ста-

тистики в Российской Федерации в 2016 г. показатель запущенности составил 58,9%, что связано с отсутствием скрининга и поздней диагностикой [2]. Распространение опухоли яичников происходит за счет интраперитонеальной диссеминации в пределах брюшной полости, которая преобладает над гематогенным и лимфогенным путями и характеризуется длительным отсутствием клинических проявлений болезни [3]. В связи с этим стандартным методом лечения является выполнение максимально возможного удаления опухоли – циторедуктивной операции в объеме экстирпации матки с придатками, экстирпации большого сальника, перитонэктомии и

Медиана продолжительности жизни у пациенток с распространенным РЯ с применением бевацизумаба (Авегра®) и без таргетной терапии.



резекции вовлеченных в опухолевый процесс органов с последующим проведением химиотерапии на основе препаратов платины [4]. Успех операции зависит от объема остаточной опухоли. Данный факт подтвержден большим числом исследований. Полная циторедукция значимо увеличивает продолжительность жизни [5]. Так, в исследовании, представленном A.Du Bois и соавт., медиана продолжительности жизни составила 99,1 мес в группе с полной циторедукцией против 29,6 мес в группе с остаточной опухолью, что диктует необходимость выполнять обширные операции без остаточной опухоли [6–8].

Однако не всегда возможно выполнить оптимальную циторедукцию, в связи с чем происходит поиск новых лекарственных агентов, увеличивающих продолжительность жизни больных [9]. В настоящее время разработан персонализированный подход к лечению больных раком яичников (РЯ) на основании молекулярно-генетических и биологических свойств опухоли. Основными биологическими мишенями являются факторы ангиогенеза, нарушения в системе репарации ДНК. Внедрение биотерапевтических препаратов избирательного воздействия позволяет действовать на белки, участвующие в канцерогенезе и определяющие способность опухоли к метастазированию [10]. Ангиогенез является основным из ключевых звеньев в процессе метастазирования РЯ. Известно, что клетки РЯ продуцируют фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), который выполняет основную роль в ангиогенезе и опухоль-ассоциированной иммуносупрессии у больных РЯ и относится к независимым прогностическим факторам выживаемости этой группы пациенток [11]. Таким образом, в настоящее время дополнительной опцией лечения РЯ являются ингибиторы сосудистого фактора роста – препарат бевацизумаб. Данный лекарственный препарат – единственный антиангиогенный препарат в лечении РЯ, эффективность которого подтверждена результатами 2 рандомизированных исследований. В исследование ICON7 включались все больные с I–IV стадиями независимо от оптимальности выполненной циторедукции. Разовая доза бевацизумаба составляла 7,5 мг/кг каждые 3 нед. Больные были разделены на 2 группы: 1-я получила стандартную химиотерапию по схеме паклитаксел + карбоплатин, 2-я – химиотерапию в комбинации с бевацизумабом, введение которого продолжали в течение 1 года после окончания химиотерапии. Основным критерием эффективности была медиана времени до прогрессирования [12]. В исследование GOG 0218 включались пациентки с РЯ III–IV стадии, которые на I этапе лечения были прооперированы, на II этапе рандомизированы в 3 группы: 1-я группа пациенток получала стандартную химиотерапию по схеме паклитаксел + карбоплатин (1–6 циклов), 2-я группа – стандартную химиотерапию + бевацизумаб в течение 2–6 циклов, далее плацебо, 3-я группа – та же схема химиотерапии с бевацизумабом + поддерживающая химиотерапия бевацизумабом до 22 циклов. Бевацизумаб вводился в дозе 15 мг/кг каждые 3 нед. По результатам проведенных исследований можно сделать вывод, что комбинация карбоплатина с пак-

литакселом и бевацизумабом и дальнейшим поддерживающим введением бевацизумаба до 22 циклов достоверно увеличивает выживаемость без прогрессирования [13, 14].

Преимущество выживаемости при применении бевацизумаба наблюдалось в группе высокого риска (III–IV стадия заболевания, субоптимальная циторедукция при III стадии – пациенты, признанные неоперабельными). При этом бевацизумаб имеет приемлемый профиль токсичности и хорошую переносимость. Таким образом, он является эффективным лекарственным препаратом, достоверно увеличивающим общую и безрецидивную выживаемость в группе пациентов высокого риска. FDA (Food and Drug Administration) одобрила бевацизумаб в комбинации с химиотерапией с последующим поддерживающим режимом у женщин с распространенным РЯ, что позволило снизить риск прогрессирования на 38%.

Российской биофармацевтической компанией BIOCAD был разработан отечественный биоаналог бевацизумаба – препарат Авегра®. С целью изучения эффективности и безопасности препарата Авегра® по сравнению с препаратом Авастин было проведено международное многоцентровое двойное слепое рандомизированное клиническое исследование, в рамках которого препараты бевацизумаба применялись в сочетании с паклитакселом и карбоплатином в качестве терапии 1-й линии у пациенток с распространенным неоперабельным или метастатическим немелкоклеточным раком легкого. Лечение проводилось по следующей схеме: Авегра® или Авастин, 15 мг/кг, внутривенно в течение 90 мин. Препарат Авегра® в прямом сравнении с препаратом Авастин продемонстрировал не меньшую эффективность, аналогичный профиль безопасности и иммуногенности, эквивалентность фармакокинетических свойств. На основании результатов проведенного клинического исследования первый биоаналог бевацизумаба – препарат Авегра® – был успешно зарегистрирован в ноябре 2015 г. и может быть рекомендован для применения в клинической практике. Доступная цена препарата и адекватный коэффициент затратоемкости позволяют в настоящее время назначать препарат без ограничений.

**Цель исследования** – поиск путей улучшения результатов лечения распространенного РЯ в комбинации со стандартной химиотерапией на основе препаратов платины и таргетной терапией.

### Материалы и методы

Исследование проводилось на базе ГБУЗ ЧОКЦО и ЯМ. За период с января 2017 по ноябрь 2018 г. в исследование включена и пролечена 71 пациентка с диагнозом РЯ III–IV стадии заболевания. Распространенность опухолевого процесса оценивалась согласно классификациям FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) и TNM (2009 г.). Всем пациенткам выполнено хирургическое лечение в объеме субоптимальных циторедуктивных вмешательств с остаточной опухолью от 1,0 до 2,0 см. Больные были рандомизированы на 2 группы. В 1-ю группу включена 31 пациентка, лечение проводилось по схеме: паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup>, карбоплатин AUC 6, бевацизумаб 15 мг/кг (Авегра®) с интервалом 21 день. Во 2-ю группу (группа контроля) включены 40 пациенток, которым лечение проводилось по стандартной схеме: паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> и карбоплатин AUC 6 без введения бевацизумаба. Возраст пациенток варьировал от 30 до 65 лет, средний возраст составил 51,1 года. Соматический статус на момент лечения ECOG 0–1. По степени дифференцировки опухоли в 1-й группе превалировала аденокарцинома высокой степени злокачественности – 21 (67,7%) пациентка; низкой степени злокачественности – 10 (32,2%) пациенток. Во 2-й группе 25 (62,5%) пациенток имели низкую степень дифференцировки опухоли и 15 (37,5%) – высокую, соответственно. Всем пациенткам в 1 и 2-й группах на I этапе проведено 3 цикла химиотерапии по схеме: паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> и карбоплатин AUC 6. На II этапе проведена субоптимальная циторедуктивная операция в объеме экстирпации матки с придатками, экстирпации большого сальника на уровне большой кривизны желудка, перитонеэктомии. Протокол операции включал в себя информацию о ве-

личине остаточной опухоли, ее расположении, количестве очагов. Размер остаточной опухоли варьировал от 1,0 до 2,0 см, по объему остаточной опухоли группы были сопоставимы. На III этапе проведено 3 цикла стандартной химиотерапии: паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> и карбоплатин АУС 6. Всем пациенткам проведено 6 циклов лечения с интервалом 21 день.

Перед началом лечения, после 3 и 6-го цикла противоопухолевой лекарственной терапии пациенткам проводилось обследование, включавшее компьютерную томографию (КТ) брюшной полости и забрюшинного пространства, КТ малого таза, грудной клетки или позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ)/КТ всего тела, осмотр онкогинеколога, контроль маркера СА-125. После окончания специального лечения наблюдение проводилось с интервалом 3 мес в течение 2 лет (ультразвуковое исследование малого таза, брюшной полости, осмотр гинеколога, СА-125). При росте СА-125 выполнялось углубленное обследование, включающее КТ или ПЭТ/КТ.

В 1-й группе в послеоперационном периоде к химиотерапии добавлен бевацизумаб (Авегра®) с последующим поддерживающим введением в течение 22 циклов. Согласно литературным данным в послеоперационном периоде терапия бевацизумабом может быть начата не ранее 28 дней со дня хирургического лечения, в связи с чем проведение адьювантной терапии было начато через 28 дней после операции.

Нежелательные явления 3–4-й степени не зарегистрированы, 1–2-й степени в 1-й группе наблюдались в 35% случаев и проявлялись в виде утомляемости, слабости, носовых кровотечений, артериальной гипертензии, протеинурии 1-й степени, алопеции в 100% случаев, нейтропении 1–2-й степени. Во 2-й группе нежелательные явления встречались в 21% случаев, связаны с токсичностью химиопрепаратов (изменения функциональных проб печени, развитие костно-мышечной боли, гематологическая токсичность, алопеция). При проведении монотерапии бевацизумабом (Авегра®) в поддерживающем режиме токсичность 3–4-й степени отсутствовала, нежелательные явления были в виде носовых кровотечений, тромбоцитопении, протеинурии, артериальной гипертензии в 18% случаев. Идентичные данные зарегистрированы в исследованиях GOG 0218 и ICON7, нежелательные явления были в виде носовых кро-

вотечений, тромбоцитопении, протеинурии, артериальной гипертензии в 23 и 18% соответственно.

Эффективность лечения оценивали по критериям RESIST 1.1 на основании КТ и маркера СА-125 согласно критерию Rustin.

Критерии оценки:

- Частичный ответ (Partial Response – PR). Уменьшение суммы диаметров очагов не менее чем на 30%.
- Полный ответ (Complete Response – CR). Исчезновение всех очагов. Любой из прежде увеличенных лимфатических узлов должен иметь короткую ось – менее 10 мм.
- Прогрессирование заболевания (Progressive Disease – PD). Увеличение на 20% и более суммы диаметров основных очагов (>5 мм); появление одного или нескольких новых очагов; безусловная прогрессия нецелевых очагов.
- Стабилизация заболевания (Stable Disease – SD). Все остальное.

Объективный ответ на основании клинических данных составил в 1-й группе (с бевацизумабом) 81,3%, во 2-й – 74,8%.

## Результаты

Согласно критериям RESIST 1.1 в 1-й группе зарегистрирован полный ответ в 25,8%, частичный ответ – 51,6%, стабилизация заболевания – 12,9%, прогрессирование – 9,6% случаев.

Во 2-й группе полный ответ составил 20% случаев, частичный – 45%, стабилизация – 22,5%, прогрессирование – 12,5%. Медиана общей выживаемости составила в 1-й группе 16,5 мес против 10,1 мес во 2-й (см. рисунок).

## Заключение

Бевацизумаб является единственным таргетным препаратом, зарегистрированным в РФ для лечения РЯ в 1-й линии терапии. Сочетание хирургического, противоопухолевого лекарственного лечения, а также таргетной терапии (ингибиторы ангиогенеза) позволяет увеличить общую и безрецидивную выживаемость при приемлемом уровне токсичности, а регистрация российского биоаналога Авегра® обеспечивает эффективную терапию всем нуждающимся.

## Литература/References

1. Каприн АД, Старинский ВВ, Петрова ГВ. Злокачественные новообразования в России в 2015. М: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2017. / Kaprin AD, Starinskii VV, Petrova GV. Zlokachestvennyye novoobrazovaniia v Rossii v 2015. M: MNIIOI im. P.A. Gertsena, 2017. [in Russian]
2. Давыдов М.И. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2012 г. Под ред. М.И. Давыдова, Е.А. Аксель. М: Издательская группа РОНЦ, 2014. / Davydov MI. Zlokachestvennyye novoobrazovaniia v Rossii i stranakh SNG v 2012 g. Pod red. M.I. Davydova, E.A. Aksel. M: Izdatel'skaia gruppa RONTs, 2014. [in Russian]
3. Jemal A, Siegel R, Ward E et al. Cancer statistics 2007. *CA Cancer J Clin* 2007; 57: 43–66.
4. Тюляндин СА, Дензина НВ, Коломиец ЛА и др. Практические рекомендации по лечению рака яичников/первичного рака брюшины/рака маточных труб. Злокачественные опухоли. 2017; 7 (2): 135–45. / Tiulandin SA, Denzina NV, Kolomiets LA, i dr. Prakticheskie rekomendatsii po lecheniiu raka iaichnikov/pervichnogo raka briusbiny/raka matochnykh trub. Zlokachestvennyye opukhvoli. 2017; 7 (2): 135–45. [in Russian]
5. Румянцев АА, Тюляндина АС, Покатаев ИА и др. Спорные вопросы оптимальной тактики хирургического лечения больших распространенным раком яичников. Злокачественные опухоли. 2017; 7 (3): 13–22. / Rumiantsev AA, Tiulandina AS, Pokataev IA, i dr. Spornyye voprosy optimal'noi taktiki khirurgicheskogo lecheniia bol'shnykh rasprostranennym rakom iaichnikov. Zlokachestvennyye opukhvoli. 2017; 7 (3): 13–22. [in Russian]
6. Du Bois A et al. AGO-OVAR 12: a randomized placebo-controlled gcig/engot-intergroup phase III trial of standard frontline chemotherapy ± nintedanib for advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2013; 23 (Suppl. 8).
7. Du Bois A, Kristensen G, Roy-Coquard I et al. Standard first-line chemotherapy with or without nintedanib for advanced ovarian cancer (AGO-OVAR12): a randomised, double-blind, placebo controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 78–89.
8. Du Bois A, Floquet A, Kim J et al. Incorporation of pazopanib in maintenance therapy of ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3374–82.
9. Mazzeoletti M, Brogini M. PI3K/AKT/mTOR inhibitors in ovarian cancer. *Curr Med Chem* 2010; 17 (36): 4433–47.
10. Tan DS, Irvani M, McCluggage WG et al. Genomic analysis reveals the molecular heterogeneity of ovarian clear cell carcinomas. *Clin Cancer Res* 2011; 17 (6): 1521–34.
11. Aghajanian C, Goff B, Nycum LR et al. Final overall survival and safety analysis of OCEANS, a phase 3 trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2015; 139 (1): 10–6.
12. Burger RA et al. Phase III trial of bevacizumab (BEV) in the primary treatment of advanced epithelial ovarian cancer (EOC), primary peritoneal cancer (PPC), or fallopian tube cancer (FTC): A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2010; 28 (Suppl. 18). Abstr. LBA1
13. Burger RA. Overview of anti-angiogenic agents in development for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2011; 121 (1): 230–8.
14. Chan J, Brady JM, Penson R et al. Phase III trial of every-3-weeks paclitaxel vs. dose dense weekly paclitaxel with carboplatin ± bevacizumab in epithelial ovarian, peritoneal, fallopian tube cancer: GOG 262 (NCT01167712). *Int J Gynecol Cancer* 2013; 23 (Suppl. 8).
15. Crim A, Rowland M, Ruskin M et al. Evaluation of efficacy and toxicity profile associated with intraperitoneal chemotherapy use in older women. *Gynecol Oncol* 2017; 146 (2): 268–72.
16. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Ovarian Cancer* 2013 (Suppl. 18).
17. Aghajanian C, Finkler NJ, Rutberford T et al. OCEANS: A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab (BEV) in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian (EOC), primary peritoneal (PPC), or fallopian tube cancer (FTC). *J Clin Oncol* 2011; 29 (Suppl. 18). Abstr. LBA5007.
18. Prujade-Lauraine E, Mabner S, Kaem J et al. A randomized, phase III study of carboplatin and pegylated liposomal doxorubicin versus carboplatin and paclitaxel in relapsed platinum-sensitive ovarian cancer (OC): CALYPSO study of the Gynecologic Cancer Intergroup (GIG). *J Clin Oncol* 2009; 27 (18). Abstr. LBA5509.
19. Moroni M. Predictive value of loci in VEGF pathway genes in bevacizumab treatment. *Lancet Oncol* 2012; 13: 659–60.

## Сведения об авторах

**Саевец Валерия Владимировна** – канд. мед. наук, врач-онколог отд-ния онкологии гинекологии ГБУЗ ЧОКЦО и ЯМ, ассистент каф. онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ГБУЗ ЧОКЦО и ЯМ. E-mail: lalili2013@mail.ru

**Важенин Андрей Владимирович** – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., глав. врач ГБУЗ ЧОКЦО и ЯМ, зав. каф. онкологии и радиологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ, засл. врач РФ

**Чернова Людмила Федоровна** – канд. мед. наук, зав. отд-нием онкологии гинекологии ГБУЗ ЧОКЦО и ЯМ

**Шимоткина Ирина Григорьевна** – канд. мед. наук, нач. мед. ГБУЗ ЧОКЦО и ЯМ

**Курченкова Ольга Валерьевна** – зав. отд-нием паллиативной медицинской помощи, онколог ГБУЗ ЧОКЦО и ЯМ

**Мухин Арсентий Андреевич** – врач-онколог отд-ния онкологии гинекологии ГБУЗ ЧОКЦО и ЯМ

**Таратонов Алексей Владимирович** – врач-онколог отд-ния онкологии гинекологии ГБУЗ ЧОКЦО и ЯМ