

И. Е. Седаков, О. В. Совпель, В. В. Красноштан, Ю. А. Попович, И. В. Совпель

Сравнительная оценка эффективности лекарственного лечения распространенного рака яичников по схеме СР с добавлением бевацизумаба в различных режимах

Республиканский онкологический центр имени профессора Г. В. Бондаря

Цель исследования. Изучить эффективность и токсичность лечения, при назначении блокаторов VEGF-A, VEGF 1–3 и ангиопоэтин/Tie2 в комбинации с полихимиотерапией в первой линии в лечении распространенного рака яичников.

Материалы и методы. В исследование включены 114 женщин с аденокарциномой яичника III — IV стадий по классификации TNM/FIGO (2009–10). Все аденокарциномы были верифицированы гистологически или путем иммуногистохимического анализа (гистологически у 70% пациенток диагностирована серозная аденокарцинома, GIII — IV. Средний возраст женщин составил 60,0 лет, больных с IV стадией было около 25% в каждой из исследуемых групп. Пациентки были распределены на 3 группы в зависимости от схемы проведенного лечения: СР + плацебо (6 курсов), СР + BEV (6 курсов), СР (6 курсов) + BEV (18 курсов). Оценены ближайшие и отдаленные результаты: непосредственная эффективность и токсичность лечения, общая 5 — летняя выживаемость (ОВ), время до прогрессии (ВДП).

Результаты. При оценке ОВ без прогрессии было отмечено, что нет существенных различий в ОВ без прогрессии среди пациенток всех групп: в группе контроля ОВ составила 41,1 месяц, в группе получавших ПХТ по схеме СР + таргетная терапия бевацизумабом (6 курсов) — 40,8 месяца и в группе получавших ПХТ по схеме СР + 18 курсов терапии бевацизумабом — 43,4 месяца (p = 0,34)

Анализ ОВ без прогрессии среди пациенток с IV стадией заболевания позволил получить несколько другие результаты: медиана ОВ без прогрессии в контрольной группе составила 32,6 месяцев, что сопоставимо с группой пациенток, получавших стандартную схему ПХТ по схеме СР + таргетная терапия бевацизумабом (6 курсов) — 34,5 месяцев, но, при этом, ОВ без прогрессии в группе, получавших ПХТ по схеме СР + 18 курсов терапии бевацизумабом составила 42,8 месяцев (p = 0,34)

Выводы. Добавление бевацизумаба в первой линии химиотерапии распространенного рака яичников в течение 18 циклов лечения снижает риск прогрессирования заболевания на 28% по сравнению с только полихимиотерапией, позволяет добиться значимого увеличения выживаемости без прогрессирования (ВБП) при IV стадии заболевания: на 31,2% по сравнению с группой контроля и на 24,5% по сравнению с применением бевацизумаба в течение 6 курсов.

Ключевые слова: распространенный рак яичников, таргетная терапия, бевацизумаб, специфический иммунитет, ангиогенез.

В 2019 году Американское онкологическое общество зарегистрировало 21,500 случаев рака яичников (РЯ), отмечено, что 13,400 больных умерло от этого заболевания [1]. Десятилетняя выживаемость при РЯ по данным литературы составляет менее 10% [2]. Одним из важных вопросов в лечении распространенного РЯ в настоящее время является выбор оптимальной последовательности методов специального лечения для достижения максимальной ОВ: хирургическое лечение с последующим переходом к ПХТ; неоадьювантная ПХТ и впоследствии циторедуктивная операция; высокодозная химиотерапия; циторедуктивная операция и внутрибрюшная химиотерапия по типу (HIPES); ПХТ в комбинации с таргетной терапией [3,4,5,6,7,8].

Биологическим путём диссеминации низкодифференцированной аденокарциномы яичников является активация ангиогенеза [5]. Ключом к стартовому механизму является эндотелиальный фактор роста сосудов (VEGF). Проведено множество клини-

ческих испытаний III фазы, в которых исследовалось лечение данной патологии: изучены платино — чувствительные формы РЯ [13,14,15], платино-резистентные формы РЯ [16,17]. Проанализировано назначение нескольких различных антиангиогенных агентов, мишенью которых были изменения в генах: VEGF-A [9,10,13,14,16]; VEGFR1–3 рецепторы или ангиопоэтин/Tie2 axis [11,12,15] — включенные в ремоделирование антиангиогенного воздействия. Добавление в лекарственную терапию бевацизумаба снижает риск прогрессирования на 28% по сравнению с только ПХТ [9]. Исходя из данных литературы, добавление таргетной терапии к стандартным схемам лечения, несмотря на отсутствие разницы в показателях ОВ, позволяет добиться значимого увеличения длительности ВБП [5].

Материалы и методы:

В исследование включались женщины с III — IV стадиями аденокарциномы яичника согласно классификации, TNM/FIGO (2009–10). Пациентки с III ста-

Таблица 1. Основные характеристики групп пациенток.

Критерий	ПХТ (6 курсов)	ПХТ + бевацизумаб (6 курсов)	ПХТ + бевацизумаб (18 курсов)
Количество больных	55	38	21
Возраст (года)			
Медиана	60,0	60,0	60,0
Разброс	22-86	24-88	22-89
ECOG статус.			
0	27 (49,0%)	19 (49,8%)	10 (50,4%)
1	24 (42,9%)	17 (43,5%)	9 (43,2%)
2	4 (8,2%)	2 (6,7%)	2 (6,4%)
TNM/FIGO статус			
III <1cm	19 (34,9%)	12 (32,8%)	7 (34,7%)
III >1cm	22 (40,6%)	16 (41,0%)	8 (38,8%)
IV	14 (24,5%)	10 (26,2%)	6 (26,5%)
Асцит			
Есть	40 (72,6%)	28 (73,6%)	15 (71,4%)
Нет	14 (24,6%)	9 (22,6%)	5 (26,5%)
Неизвестно	1 (2,7%)	2 (3,8%)	1 (2,1%)
Гистология опухоли.			
Серозная аденокарцинома	48 (87,2%)	32 (84,2%)	16 (76,0%)
Эндометриоидная аденокарцинома	2 (3,6%)	1 (2,6%)	1 (4,7%)
Светлоклеточная аденокарцинома	1 (1,8%)	2 (5,2%)	2 (9,5%)
Муцинозная аденокарцинома	1 (1,8%)	1 (2,6%)	1 (4,7%)
Недифференцированная аденокарцинома	3 (5,6%)	2 (5,6%)	1 (4,7%)
Дифференцировка опухоли.			
Низкодифференцированная	39 (71,0%)	28 (73,7%)	15 (71,4%)
Умереннодифференцированная	9 (16,0%)	5 (13,2%)	3 (14,3%)
Высокодифференцированная	3 (5,5%)	2 (5,2%)	1 (4,8%)
Недифференцированная	4 (7,5%)	3 (7,9%)	2 (9,5%)

дией РЯ, перенесшие полную резекцию, так же, как и те, которые имели выраженную сосудистую патологию или с признаками кишечной непроходимости попадали под критерии невключения. Все пациентки предоставили письменное информированное согласие. Все аденокарциномы были верифицированы гистологически или путем иммуногистохимического

исследования. В исследовании сравнивались 3 группы лечения РЯ, предусмотренные стандартами [18]. Первая группа: лечение по схеме ПХТ (СР), состоящей из шести 21-дневных циклов внутривенного введения карбоплатина (AUC6) + паклитаксел (175 мг / м²) с последующими 21-дневными циклами плацебо до года включительно. Вторая и третья группы:

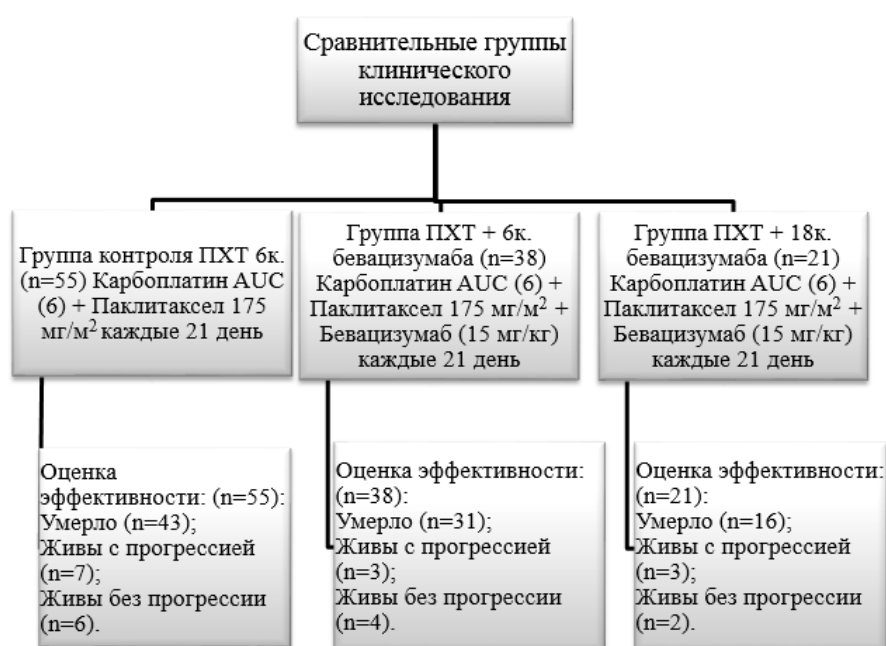


Схема № 1. Диаграмма CONSORT для регистрации, рандомизации и анализа намерений.

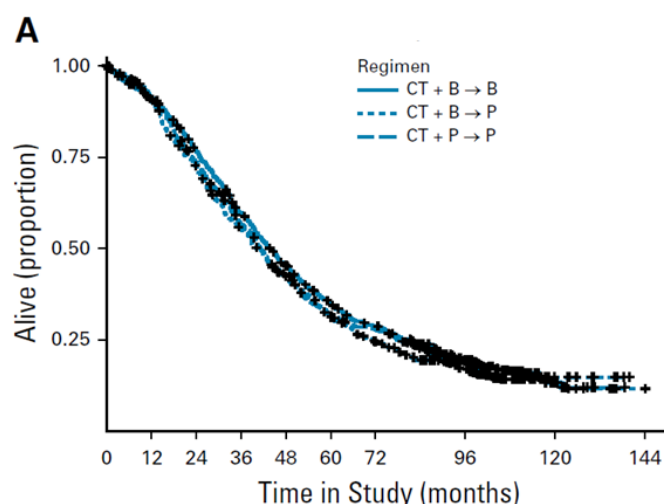


Рисунок 1. Оценка общей выживаемости в зависимости от группы лечения.

лечение по вышеуказанной схеме с добавлением бевацизумаба, согласно клиническим рекомендациям и стандартам лечения, путём внутривенной инфузии, длительностью 90–60–30 минут, в дозе из расчёта 15 мг/кг массы тела с 1 по 6 (2 группа) и с 1 по 18 цикл (3 группа), соответственно.

Ответ на лечение оценивался с использованием критериев оценки ответа при солидных опухолях (RECIST), для данной категории больных; проводилась компьютерная томография или магнитно-резонансная томография брюшной полости и таза на этапе до начала лечения и после циклов 3, 6, 10, 14, 18 и 22. Онкомаркеры СА 125, НЕ4 и индекс ROMA были получены перед каждым циклом в период с 1 по 6 и на начало чередующихся циклов с 7 по 22.

Доза бевацизумаба была редуцирована только при изменении веса более чем на 10%. Задержка и/или прекращение введения бевацизумаба было обусловлено возникновением, продолжительностью и серьезностью неконтролируемой гипертонии (определяется как систолическая давление выше 150 мм рт.ст. или диастолическое давление выше 90 мм рт.ст.) и/или протеинурии (моча соотношение белок-креатинин более 3,5). При нарушении це-

лостности кишечной стенки во время второго цикла или позже, артериальном или венозном тромбозе — бевацизумаб отменялся, и больная исключалась из исследования.

ОВ изначально была указана в качестве основной конечной точки, в которой оценивалась продолжительность жизни от начала участия в исследовании до смерти, независимо от причины. Целью данного исследования являлась оценка целесообразности добавления к стандартной первой линии ПХТ бевацизумаба с целью увеличения продолжительности ОВ в сравнении со стандартной ПХТ. Однако учитывая то, что на фоне проводимого лечения отмечалось прогрессирование заболевания, мы вынуждены были рассматривать и изменения медианы времени до прогрессирования (ВДП).

Результаты:

Пациентки были включены в исследование согласно клиническим и патологоанатомическим характеристикам (таблица № 1).

Средний возраст больных составил 60,0 лет. Пациенток с IV стадией РЯ было приблизительно 25% в каждой из исследуемых групп. При гистологической верификации было выявлено, что у 70% паци-

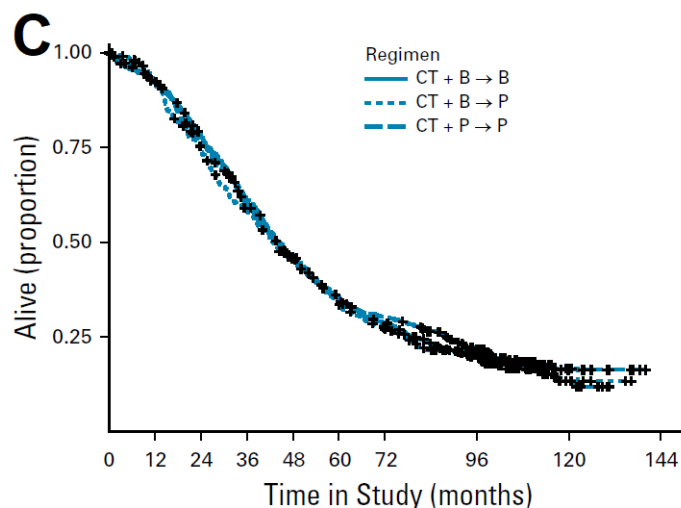


Рисунок 2. Оценка общей выживаемости при IIIst. заболевания в разных группах лечения.

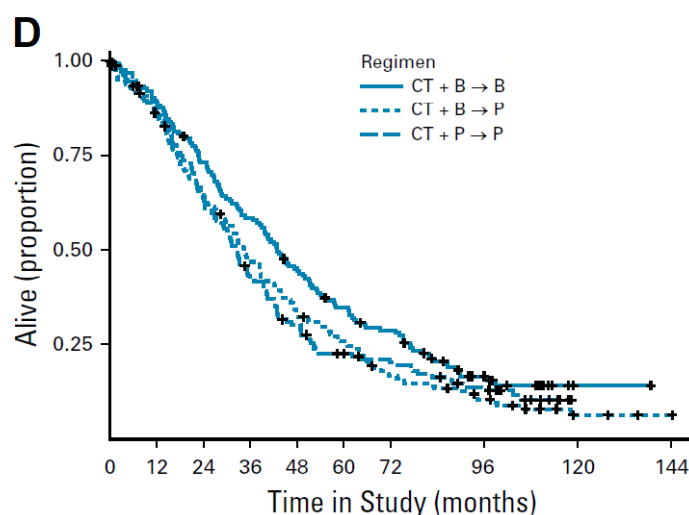


Рисунок 3. Оценка общей выживаемости при IV стадии РЯ в разных группах лечения.

енток диагностирована низкодифференцированная серозная аденокарцинома, в то время как среди больных преобладала серозная аденокарцинома, которая встретилась более чем в 80% случаев. Было отмечено, что при добавлении бевацизумаба в исследуемой группе риск развития прогрессии снижался на 28% относительно контрольной группы, медиана ВДП — 14,1 месяцев в исследуемой группе, в контрольной группе этот показатель был равен 10,3 месяцев ($p < 0,001$) [9]. Сравнимые группы представлены на схеме № 1.

Оценка эффективности ПХТ в данном исследовании заключалась в оценке ОВ и выживаемости без прогрессии. Было отмечено, что нет никаких достоверных различий в ОВ среди пациенток всех групп: ОВ в группе контроля составила 41,1 месяц, в группе получавших ПХТ и таргетную терапию бевацизумабом (6 курсов) — 40,8 месяца и в группе получавших 18 курсов терапии бевацизумабом — 43,4 месяца ($p = 0,34$) (Рисунок 1.)

Стратифицированный анализ ОВ без прогрессии среди пациенток с III стадией заболевания показал: медиана общей выживаемости без прогрессии в контрольной группе составила 44,2 месяца, в группе получавшей ПХТ и 6 курсов таргетной терапии — 42,9

месяцев, в группе получавших ПХТ и 18 курсов таргетной терапии — 44,3 месяца. ($p = 0,33$) (Рисунок 2).

Стратифицированный анализ ОВ без прогрессии у пациенток с IV стадией заболевания показал: медиана ОВ без прогрессии в контрольной группе составила 32,6 месяцев, что сопоставимо с группой пациенток, получавших стандартную схему ПХТ и 6 курсов терапии бевацизумабом — 34,5 месяцев, но при этом, ОВ без прогрессии в группе, получавших ПХТ по модифицированной схеме с 18 курсами терапии бевацизумабом составила 42,8 месяцев ($p = 0,34$) (Рисунок 3).

Безопасность исследования:

На фоне проведенного лечения в исследуемых группах были отмечены побочные эффекты, которые представлены в таблице № 2.

В группе пациенток, получавших модифицированную схему — ПХТ и 18 курсов терапии бевацизумабом, были отмечены впервые выявленные осложнения на фоне проводимого лечения: гипертоническая болезнь 2 стадии с высоким риском развития осложнений у 4 пациенток и 2 случая выраженной протеинурии. У 5 пациенток развились тромбэмболические осложнения, которые в последующем привели к глубокому венозному тромбозу

Таблица №2. Побочные явления в группах.

Критерий	ПХТ (6 курсов)	ПХТ + бевацизумаб (6 курсов)	ПХТ + бевацизумаб (18 курсов)
Количество больных	55	38	21
Гипертоническая болезнь II стадии	13 (23,6%)	7 (18,4%)	4 (19,0%)
Протеинурия III степени	5 (9,0%)	2 (5,2%)	2 (9,5%)
Тромбэмболические осложнения:			
Тромбоз глубоких вен нижних конечностей	7 (12,7%)	2 (5,2%)	3 (14,2%)
Тромбэмболия легочной артерии	1 (1,8%)	0	1 (4,76%)
Ишемический инсульт	0	0	1 (4,76%)
Диарея	15 (27,9%)	9 (24,3%)	5 (25,3%)
Нейтропения IV степени	37 (67,1%)	22 (57,5%)	13 (63,3%)
Фебрильная нейтропения	5 (9,1%)	2 (5,2%)	3 (14,3%)
Болевой синдром	26 (47,2%)	11 (28,9%)	12 (57,1%)
Кровотечение	0	0	2 (9,5%)

(3 пациентки), тромбоэмболии легочной артерии (1 пациентка), ишемическому инсульту (1 пациентка). В контрольной группе из вышеописанных осложнений были отмечены лишь спорадические случаи, которые не прослеживались систематически. Во всех исследуемых группах часто встречающимися осложнениями были: диарея (25,3%), нейтропения 4 степени (60,2%), фебрильная нейтропения (4,4%), болевой синдром различной степени тяжести (43,2%), кровотечения различной локализации (1,6%).

На основе анализа критериев для оценки прогноза результатов были определены следующие факторы — возраст пациенток: моложе 60 лет, 60–70 лет, старше 70 лет; гистологический тип опухоли; степень дифференцировки опухоли; III — IV стадии РЯ; объективный статус; наличие асцита.

Выводы:

Исходя из результатов исследования, можно сделать вывод, что у больных распространенным РЯ (III — IV стадии) добавление к лекарственной терапии бевацизумаба снижает риск прогрессирования заболевания на 28% по сравнению с только ПХТ. Следует отметить, что несмотря на отсутствие существенной разницы в показателях ОБ во всех группах при III стадии РЯ, добавление таргетной терапии бевацизумабом в течение 18 месяцев позволяет добиться достоверного увеличения выживаемости без прогрессирования при IV стадии РЯ: на 31,2% по сравнению с группой контроля и на 24,5% по сравнению с применением бевацизумаба в течение 6 курсов.

На основании этих данных можно считать, что увеличение курсов лечения бевацизумабом до 18 циклов нужно признать оптимальным стандартом в лечении больных с IV стадией РЯ.

Список литературы.

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A: Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 69:7–34, 2019
2. Tewari KS, Penson RT, Monk BJ: Ovarian cancer, in DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA (eds): *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology* (ed 11). Philadelphia, PA, Lippincott, Williams & Wilkins, 2018
3. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, et al: Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: A meta-analysis. *J Clin Oncol* 20:1248–1259, 2002
4. Rutten MJ, van Meurs HS, van de Vrie R, et al: Laparoscopy to predict the result of primary cytoreductive surgery in patients with advanced ovarian cancer: A randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 35:613–621, 2017
5. Eskander RN, Kauderer J, Tewari KS, et al: Correlation between surgeon's assessment and radiographic evaluation of residual disease in women with advanced stage ovarian cancer reported to have undergone optimal surgical cytoreduction: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 149:525–530, 2018
6. Tewari KS, Java JJ, Eskander RN, et al: Early initiation of chemotherapy following complete resection of advanced ovarian cancer associated with improved survival: NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study. *Ann Oncol* 27:114–121, 2016
7. Wright AA, Bohlke K, Armstrong DK, et al: Neoadjuvant chemotherapy for newly diagnosed advanced ovarian cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 34:3460–3473, 2016
8. Tewari D, Java JJ, Salani R, et al: Long-term survival advantage and prognostic factors associated with intraperitoneal chemotherapy treatment in advanced ovarian cancer: A gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 33:1460–1466, 2015
9. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al: Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med* 365:2473–2483, 2011
10. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al: A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med* 365:2484–2496, 2011.
11. du Bois A, Kristensen G, Ray-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* 17:78–89, 2016
12. du Bois A, Floquet A, Kim JW, et al: Incorporation of pazopanib in maintenance therapy of ovarian cancer. *J Clin Oncol* 32:3374–3382, 2014
13. Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ, et al: Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): A multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 18: 779–791, 2017
14. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, et al: OCEANS: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol* 30:2039–2045, 2012
15. Ledermann JA, Embleton AC, Raja F, et al: Cediranib in patients with relapsed platinum-sensitive ovarian cancer (ICON6): A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 387:1066–1074, 2016
16. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, et al: Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA openlabel randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 32:1302–1308, 2014
17. Monk BJ, Poveda A, Vergote I, et al: Anti-angiopoietin therapy with trebananib for recurrent ovarian cancer (TRINOVA-1): A randomised, multicentre, doubleblind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 15:799–808, 2014
18. Tyulyandin S.A., Kolomiyets L.A., Morkhov K. Yu. Practical recommendations for the treatment of ovarian cancer, primary peritoneal cancer and tubal cancer p. 164–176. 2019.

Comparative evaluation of the effectiveness of drug treatment of advanced ovarian cancer according to the scheme of CP with the addition of bevacizumab in various modes

G. V. Bondar Republican Cancer Centre

Objective: to study the effectiveness and toxicity of treatment, with the appointment of VEGF-A, VEGF 1–3 and angiopoietin / Tie2 blockers in combination with first-line chemotherapy in the treatment of advanced ovarian cancer.

Materials and methods: the study included 104 women with stage III — IV ovarian adenocarcinoma according to TNM / FIGO classification (2009–10). All adenocarcinomas were verified histologically or by immunohistochemical analysis (histologically, 80% of patients were diagnosed with serous adenocarcinoma, G III — IV. The average age of women was 60.0 years, patients with stage IV were about 25% in each of the studied groups. Patients were distributed into 3 groups depending on the treatment regimen: CP + placebo (6 courses), CP + BEV (6 courses), CP (6 courses) + BEV (18 courses). The immediate and long-term results were evaluated: immediate treatment effectiveness and toxicity 5 year old survival (OS), time to progression (VDP).

Results: When assessing OS without progression, it was noted that there was no significant difference in OS without progression among patients of all groups: in the control group, OS was 41.1 months, in the group receiving PCT according to the CP regimen + targeted therapy with bevacizumab (6 courses) — 40.8 months and in the group receiving chemotherapy according to the CP + 18 treatment regimen with bevacizumab — 43.4 months ($p = 0.34$).

Analysis of non-progressive OS among patients with stage IV disease yielded somewhat different results: the median non-progressive OS in the control group was 32.6 months, which is comparable to the group of patients who received the standard PCT regimen according to CP + targeted therapy with bevacizumab (6 courses) — 34.5 months, but at the same time, OS without progression in the group of PCTs under the CP + 18 treatment regimen of bevacizumab was 42.8 months ($p = 0.34$).

Conclusions: the addition of bevacizumab in the first line of chemotherapy for advanced ovarian cancer during 18 treatment cycles reduces the risk of disease progression by 28% compared with polychemotherapy alone, and can achieve a significant increase in progression-free survival (PFS) in stage IV disease: by 31.2% in comparison with the control group and 24.5% compared with the use of bevacizumab for 6 courses.

Key words: common ovarian cancer, targeted therapy, bevacizumab, specific immunity, angiogenesis.