

Возможности улучшения результатов лечения первичного рака яичников

С.В. Хохлова, e-mail: SVKhokhlova@mail.ru

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Резюме

Рак яичников является пятой по частоте причиной смерти женщин от злокачественных опухолей в мире. Несмотря на достигнутый прогресс в лечении, почти у 70% пациентов развивается рецидив заболевания. Стандартным подходом первичного лечения рака яичников является циторедуктивная операция с последующей платино-, таксаносодержащей химиотерапией; у пациентов с III-IV стадией заболевания возможен вариант неoadъювантной химиотерапии с интервальной циторедукцией. В связи с тем, что ангиогенез играет важную роль в росте и метастазировании солидных опухолей, исследования последних лет были сосредоточены на антиангиогенной терапии. Наиболее перспективным антиангиогенным препаратом является бевацизумаб – гуманизированное моноклональное антитело IgG, которое ингибирует рецептор фактора роста эндотелия сосудов. Европейское агентство по лекарственным средствам 23 декабря 2011 г. и Управление по контролю за продуктами и лекарствами 13 июня 2018 г. утвердило бевацизумаб в качестве первой линии лечения эпителиального рака яичников, маточной трубы или первичного рака брюшины при III или IV стадии в сочетании с карбоплатином и паклитакселом. На основании поданализов рекомендуемая дозировка бевацизумаба составляет 15 мг/кг каждые 3 недели в течение 22 циклов. Бевацизумаб – хорошо изученный препарат с благоприятным профилем безопасности, более 10 лет использующийся в рутинной клинической практике. Однако все еще продолжается поиск предикторов для выделения категории пациенток, которые получают наибольшую пользу от терапии бевацизумабом, а также ведутся клинические исследования, которые, возможно, в ближайшем будущем позволят расширить терапевтические возможности лечения РЯ за счет появления новых комбинаций бевацизумаба с PARP-ингибиторами и иммуноонкологическими препаратами. В свете получения зрелых данных клинических исследований выявлен круг наиболее обсуждаемых вопросов, касающихся оптимального применения бевацизумаба у пациенток с РЯ.

Ключевые слова: рак яичников, первая линия лечения, бевацизумаб, антиангиогенез

Для цитирования: Хохлова С.В. Возможности улучшения результатов лечения первичного рака яичников. *Медицинский совет.* 2019;(19):150-156. doi: 10.21518/2079-701X-2019-19-150-156.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Primary ovarian cancer: possibilities for improving treatment outcomes

Svetlana V. Khokhlova, e-mail: SVKhokhlova@mail.ru

National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov; 4 Akademika Oparina Street, Moscow, 117997, Russia

Abstract

Ovarian cancer is the fifth leading cause of cancer-related death among women in the world. In spite of recent progress in treatment strategy, around 70 % of ovarian cancer patients relapse. The cytoreductive surgery followed by platinum-, taxane-containing chemotherapy is the standard approach to the primary treatment of ovarian cancer; a variant of neoadjuvant chemotherapy with interval cytoreduction may be used in patients with stage III-IV disease.

Given that angiogenesis plays a central role in progression of solid tumour growth and metastasis, recent studies have focused on anti-angiogenic treatment. Bevacizumab, a humanized IgG monoclonal antibody that inhibits the vascular endothelial growth factor receptor, is most promising antiangiogenic drug. Bevacizumab was approved on December 23, 2011 by the European Medicines Agency and on June 13, 2018 by the Food and Drug Administration as first-line treatment in epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer stage III or IV in combination with carboplatin and paclitaxel. Based on sub-analyses, the recommended dosage of bevacizumab is 15 mg/kg every 3 weeks for a total of 22 cycles. Bevacizumab is a well-studied drug with a favourable safety profile that has been used in routine clinical practice for more than 10 years. However, the search for predictors to identify the category of patients, who will benefit most from bevacizumab therapy, is still in progress, and clinical trials that may improve the therapeutic potential in treating ovarian cancer in the near future due to introduction of new combinations of bevacizumab with PARP inhibitors and immuno-oncological drugs are under way. In view of acquisition of mature clinical trial data, a range of the most discussed issues regarding optimal use of bevacizumab in patients with ovarian cancer has been identified.

Keywords: ovarian cancer, first-line therapy, bevacizumab, antiangiogenesis

For citation: Khokhlova S.V. Primary ovarian cancer: possibilities for improving treatment outcomes. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2019;(19):150-156. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-19-150-156.

Conflict of interest: The author declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Рак яичников (РЯ) занимает первое место по смертности среди злокачественных опухолей женских половых органов [1].

Первичная циторедуктивная операция (ПЦР) с последующим назначением платино- и таксаносодержащей химиотерапии (ХТ) в настоящее время считается стандартом лечения диссеминированного рака яичников [2, 3].

У пациентов с более распространенным процессом при III–IV стадии возможна альтернативная терапевтическая стратегия с применением на первом этапе неоадьювантной химиотерапии (НАХТ) с последующей интервальной циторедукцией (ИЦР). Несмотря на прогресс, достигнутый в терапии РЯ, почти у 70% больных развивается рецидив заболевания, что явилось поводом для продолжения исследований с целью улучшения результатов лечения этой категории пациентов. Наиболее важные изменения в терапевтических подходах к лечению РЯ за последнее десятилетие включали изменения графика введения химиотерапевтических препаратов и добавление новых лекарственных средств.

В связи с тем, что ангиогенез играет важную роль в росте и метастазировании солидных опухолей, исследования последних лет были сосредоточены на антиангиогенной терапии. Патогенетическим обоснованием использования антиангиогенного лечения при РЯ является наличие гипоксии в ткани опухоли: снижение кислорода индуцирует транскрипцию рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF-R) на эндотелиальных клетках; впоследствии связывание циркулирующих факторов роста эндотелия сосудов (VEGF) с рецептором приводит к пролиферации новых сосудов, способствующих росту опухоли.

Бевацизумаб – гуманизированное моноклональное антитело IgG, блокирующее рецептор VEGF, – является одним из первых и наиболее исследованных антиангиогенных препаратов, продемонстрировавших свою эффективность при РЯ [4, 5].

Ингибирование рецептора VEGF приводит к снижению неоангиогенеза и увеличению проницаемости сосудов, и, следовательно, большая доза химиотерапевтических средств проникает в опухоль. Кроме того, блокировка рецептора VEGF вызывает апоптоз опухолевых эндотелиальных клеток.

Бевацизумаб одобрен в качестве терапии первой линии РЯ на основании результатов двух рандомизированных исследований III фазы [6, 7]. Международные исследования ICON-7 и GOG-0218 продемонстрировали улучшение выживаемости без прогрессирования заболевания (ВБП), главным образом в группе высокого риска РЯ. «Высокий риск» подразумевал стадию III по классификации FIGO после неоптимальной циторедуктивной операции (остаточная опухоль более 1 см) или IV стадию РЯ.

БЕВАЦИЗУМАБ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ РАКА ЯИЧНИКОВ

Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) 23 декабря 2011 г. и Управление по контролю за продуктами и лекарствами (FDA) 13 июня 2018 г. утвердили бевацизумаб в качестве первой линии лечения эпителиального рака яичников, маточной трубы или первичного рака брюшины при III или IV стадии в сочетании с карбоплатином и паклитакселом. На основании результатов мультицентрового исследования III фазы GOG-0218 рекомендуемая доза бевацизумаба составляет 15 мг/кг каждые 3 недели с карбоплатином и паклитакселом до шести циклов с последующим введением 15 мг/кг каждые 3 недели в виде монотерапии, в общей сложности до 22 циклов [8]. В клиническое исследование GOG-0218 было включено 1873 женщины с III / IV стадией РЯ. Пациенты были рандомизированы в группу стандартного лечения карбоплатином – АУС 6 и паклитакселом 175 мг/м² 6 циклов (группа А = 625) или в группу с добавлением бевацизумаба с 2–6 цикла, с последующим введением плацебо с 7 по 22 циклы (группа В = 625), или с бевацизумабом со 2 по 22 циклы (группа С = 623). Бевацизумаб применялся в дозе 15 мг/кг каждые 3 недели. Основной конечной точкой оценки эффективности лечения в исследовании была ВБП, в качестве вторичной конечной точки была принята общая выживаемость (ОВ). Медиана ВБП составила 10,3, 11,2 и 14,1 мес. в группе А, группе В и группе С соответственно (отношение риска для прогрессирования или смерти для группы С по сравнению с контрольной группой составило 0,717 [95% ДИ, 0,625–0,824; P = 0,001]).

ICON-7 – еще одно рандомизированное исследование III фазы, в котором приняли участие 1528 пациентов с серозным раком яичников I-IIA стадии с низкой степенью дифференцировки или III / IV стадией эпителиального РЯ, первичного рака брюшины или рака маточной трубы. Согласно дизайну исследования, пациентки получали шесть циклов карбоплатина (АУС 5 или 6) и паклитаксела (175 мг/м²) каждые 3 недели с добавлением или без добавления бевацизумаба (7,5 мг/кг) в течение 12 мес. Основной конечной точкой оценки эффективности лечения была ВБП; медиана ВБП составила 17,4 мес. для контрольной группы против 19,8 мес. для группы с бевацизумабом (P = 0,004) [7]. Аналогично исследованию GOG-0218 различий в ОВ не было: после 49 мес. наблюдения общая выживаемость была 44,6 мес. против 45,5 мес. для контрольной группы и группы бевацизумаба соответственно, P = 0,85) [9]. Однако следует подчеркнуть, что в связи с тем, что большинство пациенток в последующем получали бевацизумаб по поводу лечения рецидива РЯ, большее значение для анализа эффективности терапии бевацизумабом в первой линии приобретает ВБП. Бевацизумаб – хорошо изученный препарат с благоприятным профилем безопасности, более 10 лет использующийся в рутинной клинической практике. В свете получения новых данных клинических исследований выявлен круг наиболее обсуждаемых вопросов, касающихся его оптимального применения у пациенток с РЯ.

Первый вопрос: Какая категория пациентов получает большую пользу от добавления бевацизумаба?

В обоих исследованиях ICON-7 и GOG-0218 пациентки с высоким риском имеют наибольшую выгоду от добавления бевацизумаба.

В исследовании GOG-0218 исследуемая популяция включала только пациентов с III-IV стадией; большинство имело III стадию заболевания с оптимально проведенной циторедуктивной операцией (33% [n = 205] пациенток после первичной оптимальной циторедукции, остаточная опухоль менее 1 см, 41% [n = 256] после неоптимальной операции (остаточная опухоль более 1 см), и 26% (n = 164) пациенток были с IV стадией процесса. Преимущество добавления бевацизумаба по ВБП было достигнуто для всех пациенток вне зависимости от стратификации (отношение рисков для группы С по сравнению с контрольной группой составило 0,618, 0,763 и 0,698 для стадии III оптимально или неоптимально оперированных и для стадии IV соответственно) [9].

Однако существенное увеличение ОВ было достигнуто у пациентов с IV стадией РЯ (отношение относительного риска для стадии IV в группе С по сравнению с контрольной группой составило 0,774 с медианой ОВ 32,6, 34,5 и 42,8 мес. в группе А, группе В и группе С соответственно), чем при III стадии (контрольная группа – 44,3 мес.; группа В – 42,9 мес.; группа С – 44,2 мес.).

В исследование ICON-7 включались пациенты с различными стадиями заболевания: от ранней до распространенной (I-IV стадии); в частности, 9% имели раннюю стадию (I-II), 21% – IIIA-B и 70% были с IIIC-IV стадией заболевания. В общей популяции пациенток ВБП увеличилась на 2,4 мес., в то время как у пациенток высокого риска медиана ВБП была выше на 5,4 мес. в группе с добавлением бевацизумаба (отношение рисков 0,68; ДИ 95%, 0,55–0,85, P < 0,001). Статистически достоверное и клинически значимое преимущество добавления бевацизумаба по показателю ОВ было зарегистрировано в группе высокого риска (39,7 против 30,3 мес. в экспериментальной и контрольной группе) соответственно, P = 0,002) [7].

Второй вопрос: Какую дозировку бевацизумаба мы должны использовать?

Дозировка, одобренная EMA и FDA, составляет 15 мг/кг каждые 3 недели.

Частота основных нежелательных явлений была ниже в исследовании ICON-7, в котором бевацизумаб применялся в дозировке 7,5 мг/кг, по сравнению с GOG-0218, в котором исследовалась дозировка 15 мг/кг; в частности, гипертоническая болезнь II степени токсичности наблюдалась у 18% против 22,9%, протеинурия III степени – в 1% против 1,6% и токсичность со стороны желудочно-кишечного тракта – 1% против 2,6% в ICON-7 и GOG-0218 соответственно. Однако обращает на себя внимание такой важный феномен, как нивелирование эффекта бевацизумаба: при дозе 15 мг/кг бевацизумаб оставался эффективным вплоть до 26-го мес. лечения, а при дозе 7,5 мг/кг прекращал свое действие на 20-м мес. Эти данные привели к одобрению дозы 15 мг/кг.

Третий вопрос: С какими режимами ХТ лучше использовать бевацизумаб?

В обоих исследованиях GOG-0218 и ICON-7 бевацизумаб применялся со стандартным 3-недельным режимом карбоплатин/паклитаксел. Этот режим считается стандартом терапии уже многие годы [10]. После того, как Японская гинекологическая онкологическая группа (JGOG) опубликовала результаты исследования, демонстрирующего преимущество в эффективности у пациентов, получающих дозоинтенсивный режим (карбоплатин [AUC 6] 3-недельный и паклитаксел [80 мг/м²] еженедельно в сравнении с режимом карбоплатин [AUC 6] и паклитаксел [175 мг/м²] 3 раза в неделю), встал вопрос о том, какой режим более эффективен. Следует учитывать, что исследование JGOG было выполнено в азиатской популяции, которая может иметь особенности метаболизма по сравнению с европейской популяцией [11, 12]. Впоследствии в многоцентровых итальянских исследованиях по изучению РЯ (MITO) провели сравнение двух режимов ХТ; в MITO-7 еженедельный режим «карбоплатин (AUC 2) и паклитаксел (60 мг/м²)» сравнивали со стандартным режимом. Значения ВБП были сопоставимы: 18,8 мес. для еженедельного режима против 16,5 мес. трехнедельного лечения соответственно, (P = 0,18) [13]. Для изучения трех режимов ХТ в европейской популяции больных было проведено рандомизированное контролируемое исследование III фазы. ВБП в группе 3-недельного режима карбоплатина / паклитаксела составила 17,9 мес., 20,6 мес. для режима карбоплатина раз в 3 недели / паклитаксел 1 раз в неделю и 21,1 месяца для еженедельного применения и карбоплатина, и паклитаксела, P = NS¹ [14]. Эти результаты получили подтверждение в недавнем метаанализе 4 рандомизированных исследований [15].

Четвертый вопрос: может ли добавление бевацизумаба повлиять на эффективность режимов ХТ с другим графиком введения?

Исследование OCTAVIA было посвящено изучению эффективности и безопасности бевацизумаба (7,5 мг/кг 3 раза в неделю) при добавлении к карбоплатину (AUC 6) 3-недельному и паклитакселу (80 мг/м²) еженедельному [16]. Группы пациентов были сопоставимы с исследованием ICON-7; основные характеристики больных были схожи, был выше процент пациентов с измеримым заболеванием в исследовании OCTAVIA (48% против 34%) и меньше процент оптимально оперированных пациентов (59% против 79%). Не было случаев смерти, связанных с лечением, у 4,2% пациентов отмечалась гипертоническая болезнь > 3 степени, и у 0,4% пациентов встречалась перфорация желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Медиана ВБП во всей популяции больных составила 23,7 мес. по сравнению с медианой ВБП 19,8 мес. в популяции исследования ICON-7, в то время как в подгруппе высокого

¹ Academic.oup.com. ICON8: A GCG phase III randomised trial evaluating weekly dose-dense chemotherapy integration in first-line epithelial ovarian/fallopian tube/primary peritoneal carcinoma (EOC) treatment: Results of primary progression-free survival (PFS) analysis. Available at: https://academic.oup.com/annonc/article/28/suppl_5/mdx440.039/4109951. Accessed January 18, 2019.

риска медиана ВБП была 18,1 мес. по сравнению с 15,9 мес. в исследовании ICON-7 [17]. В другом исследовании III фазы GOG 262 сравнивали еженедельный и 3-недельный режим паклитаксела и карбоплатина. Бевацизумаб был назначен 84% пациентов. В еженедельной группе не было никакой разницы с точки зрения прекращения терапии из-за неблагоприятных событий с добавлением или без добавления бевацизумаба (12% против 11% прекращения в группе с или без бевацизумаба соответственно). Неблагоприятные события, которые могут быть связаны с бевацизумабом, были сопоставимы в еженедельном и трехнедельном режиме введения (степень гипертонии >3 составила 44% против 51%, протеинурия – 7% против 13% в еженедельной и 3-недельной группе соответственно) с немного более высоким процентом токсичности со стороны ЖКТ (перфорация ЖКТ – 11% против 4% в еженедельной и 3-недельной группе соответственно). В еженедельной группе одна смерть была зарегистрирована от кровотечения в ЖКТ и один случай от фибрилляции желудочков, в то время как в 3-недельной группе одна смерть от инсульта и одна от инфаркта миокарда [18].

Пятый вопрос: как долго лечить бевацизумабом?

В настоящее время одобрено EMA и FDA введение бевацизумаба – до 22 циклов (15 мес.) [19, 20]. В GOG-0218 бевацизумаб вводился до 15 месяцев, в ICON-7 до 12 мес.; так как пик наибольшего преимущества в ВБП был достигнут именно в конце введения бевацизумаба в исследовании GOG-0218, исследование ROSiA (IIIB-фазы исследование с одним рукавом) было спланировано с целью оценки эффективности и безопасности пролонгирования терапии бевацизумабом после 15 мес. [21]. Включенные больные были схожи по характеристике с пациентами в исследовании ICON-7. Прекращение лечения было связано в основном с прогрессированием заболевания (33%); только 17% пациентов прекратили лечение в связи с непереносимой токсичностью. По сравнению с профилем безопасности исследования ICON-7 была зарегистрирована большая частота протеинурии и гипертонии. Невозможно сказать, увеличение токсичности произошло в связи с более высокой дозой бевацизумаба (15 мг/кг в ROSiA против 7,5 мг/кг в ICON-7) или с пролонгированием введения бевацизумаба. Тем не менее профиль токсичности был приемлемым, не было увеличения основных побочных эффектов: такой вид токсичности, как перфорация ЖКТ, был зарегистрирован в 1,3% против 1% G3-4 в ROSiA и ICON-7 соответственно. Кроме того, с точки зрения эффективности ВБП была самая высокая в группе бевацизумаб-содержащей терапии (25,5 мес. в общей популяции и 18,3 мес. в подгруппе высокого риска).

Согласно этим результатам, увеличение длительности терапии бевацизумабом представляется возможным, но окончательное заключение можно будет сделать после окончательного анализа рандомизированного контролируемого исследования III фазы AGO-OVAR17, в котором сравнивают 15 против 30 мес. терапии бевацизумабом [22].

Шестой вопрос: Имеет ли значение для лечения бевацизумабом возраст пациента?

Для пожилых пациентов характерно снижение резервов организма и наличие коморбидной патологии. При оценке профиля безопасности бевацизумаба у пациентов различных возрастных групп было выявлено, что, несмотря на несколько возрастающую токсичность в группе пожилых пациентов, фатальные события были сопоставимы [23].

В исследовании ROSiA, где изучали безопасность и эффективность лечения в зависимости от возраста, 121 женщина была старше 70 лет. В этой группе пациенток был выше уровень анемии (44% против 32%), диареи (35% против 25%), астении (22% против 12%), гипертонии 3 степени (41% против 22%) и тромбозомболических осложнений (7% против 2%) по сравнению с более молодыми пациентами, при этом был зарегистрирован всего 1 (0,8%) случай летального исхода, связанного с бевацизумабом, в группе женщин пожилого возраста против 5 (0,6%) у более молодых пациентов (P = NS). Эффективность была сопоставима между пожилыми и более молодыми женщинами (медиана ВБП составила 23,7 против 25,6 мес., соответственно). Эти данные подтверждаются результатами исследования GOG-0218, в котором соотношение рисков для группы С против контрольной группы продемонстрировало пользу добавления бевацизумаба независимо от возраста (отношение рисков для женщин 60 лет – 0,680, для женщин от 60 до 69 лет – 0,763 и для женщин 70 лет – 0,678).

Седьмой вопрос: Можем ли мы предсказать ответ на бевацизумаб?

Ангиогенез играет важную роль в патогенезе РЯ, но все еще не ясно, какой категории пациентов добавление антиангиогенной терапии может улучшить прогноз, что послужило обоснованием для анализа ангиогенного профиля пациентов. В исследовании ICON-7 был проведен молекулярный анализ, у 265 пациентов с низкодифференцированными серозными опухолями яичников изучали мРНК. Были определены три подгруппы, две с повышенной регуляцией ангиогенеза и одна с супрессией (иммунная группа) ангиогенных генов. Было установлено, что при добавлении бевацизумаба к ХТ в проангиогенной группе наблюдалась незначительная тенденция к улучшению ВБП (медиана ВБП 17,4 против 12,3 мес. в группе контроля) [24].

Другой анализ был проведен у 359 пациентов, включенных в исследование ICON-7; были обнаружены четыре молекулярных подтипа: 73 – дифференцированный подтип (20%), 122 – иммунореактивный (34%), 68 – мезенхимальный (19%) и 96 – пролиферативный (27%).

Согласно предыдущим сообщениям, пациенты с мезенхимальным и пролиферативным подтипом опухоли имели худший прогноз по сравнению с дифференцированными и иммунореактивными подгруппами; наибольшая польза от бевацизумаба была получена в пролиферативном подтипе с медианой ВБП 10,1 мес. Это улучшение в ВБП оказалось статистически значимо даже после

поправки на возраст, класс, гистологию и высокий риск прогрессирования (соотношение риска 0,45; 95% ДИ, 0,27–0,74, $P = 0,0015$) [25].

В последнее время внимание ряда ученых сосредоточено на воспалении; высвобождение провоспалительных цитокинов обладает проангиогенным эффектом, таким образом, пациенты с системным воспалением могут получить больше пользы от лечения бевацизумабом. Соотношение нейтрофил-лимфоцитов (NLR) является маркером повышенного воспаления при разных солидных опухолях, в том числе при РЯ. NLR и другие маркеры были объединены для расчета различных баллов, и в небольшой группе пациентов NLR продемонстрировал прогностическое значение ответа на лечение [26].

MITO-24 – ретроспективное исследование, в ходе которого проводили анализ различных воспалительных показателей при РЯ. Триста семьдесят пять пациентов было включено в исследование: 301 (81%) получали только ХТ и 74 (19%) получали ХТ с бевацизумабом. Пациенты с более высоким NLR были старше (средний возраст был 60 против 64 лет в группе с низким и высоким NLR соответственно), с более распространенным заболеванием (26% против 34% пациентов, IV стадия в группе с низким и высоким NLR соответственно) и имели худший прогноз (отношение рисков для ВБП составило 1,45; 95% ДИ, 1,16–1,82, $P = 0,001$, соотношение рисков для ОВ было 1,88; 95% ДИ, 1,42–2,47, $P = 0,0001$). Интересно, что в группе пациентов с более высоким NLR, получающих ХТ с бевацизумабом, ВБП и ОВ были выше, чем у пациентов, которые получали только ХТ ($p = 0,026$ и $p = 0,029$ соответственно) [27].

Восьмой вопрос: возможно ли применение бевацизумаба в неoadъювантном режиме?

ПЦО с последующей адъювантной ХТ на основе платины и таксанов является стандартом лечения при распространенном РЯ [28, 29]. Пациентам, которым невозможно провести оптимальную циторедукцию на первом этапе, рекомендовано проведение интервальной циторедукции после НАХТ. Сомнение по поводу добавления бевацизумаба к НАХТ связано с риском осложнений, прежде всего перфорации ЖКТ или развития тромбоэмболических осложнений [30, 31]. В такой ситуации было предложено отложить операцию как минимум на 28 дней после последнего введения бевацизумаба.

Этот вопрос был рассмотрен в ANTHALYA, многоцентровом рандомизированном исследовании II фазы, где оценивалась безопасность и эффективность бевацизумаба в неoadъювантном режиме. Пациенты изначально получали четыре цикла неoadъювантной ХТ раз в 3 недели «карбоплатин-паклитаксел» с добавлением бевацизумаба (группа БХТ) или без добавления бевацизумаба (группа ХТ) в дозе 15 мг/кг в течение трех циклов с последующей ИЦО. После операции пациентам назначалась адъювантная ХТ с бевацизумабом до 6 циклов и далее бевацизумаб в поддерживающем режиме, суммарно не менее 26 циклов у всех больных. Первичной конечной точкой эффективности лечения была частота полных

циторедукций. Тридцать семь (39%) пациентов были включены в группу ХТ и 58 (61%) в группу с бевацизумабом (БХТ). Частота полных циторедукций была выше в группе БХТ (85,5%) с приемлемым профилем токсичности. 3 степень нежелательных явлений в обеих группах была схожей (28% в ХТ и 29% в БХТ). Послеоперационные осложнения возникли у восьми пациентов (36%) при проведении только ХТ и у одиннадцати пациентов (28%) в группе с бевацизумабом [32]. Эти данные были подтверждены в более поздней IV фазе исследования MITO16A-Mango OV2A. В исследовании планировалось определить прогностические факторы для индивидуализации терапии бевацизумабом. Незапланированный анализ 79 пациентов, получающих НАХТ с бевацизумабом с последующей интервальной циторедукцией, продемонстрировал, что у 63,5% пациентов не было остаточной опухоли после интервальной циторедукции, 86,5% были оптимально оперированы (остаточная опухоль менее 1 см) и только 13,5% были неоптимально оперированы (остаточная опухоль более 1 см). Данных о послеоперационных смертях доложено не было. Двадцать семь пациентов (38%) имели по крайней мере одно неблагоприятное послеоперационное осложнение, в основном средней степени тяжести (повышение температуры [4%], переливание крови [4%]), только у 3 (3,9%) пациенток была зафиксирована перфорация ЖКТ [33].

Изучению различных режимов ХТ с добавлением бевацизумаба при НАХТ было посвящено несколько исследований. Salani и др. в 2014 г. проанализировали девять пациентов с распространенным низкодифференцированным РЯ в I фазе исследования, где ХТ была в виде еженедельного паклитаксела (80 мг/м²) с карбоплатином (AUC 5) и бевацизумабом (15 мг/кг) каждые 3 недели. Никаких интраоперационных осложнений не было зарегистрировано, и у 78% пациентов не было остаточной опухоли. Только один пациент был повторно оперирован из-за несостоятельности анастомоза через 10 дней после интервальной циторедуктивной операции [34]. В другом исследовании типа «случай – контроль» было проанализировано 25 пациентов с низкодифференцированной серозной аденокарциномой яичников, пролеченных с добавлением или без бевацизумаба в неoadъювантном режиме. Экспериментальная группа сравнивалась с 50 пациентами контрольной группы. Интервальная циторедукция обычно выполнялась через 4 недели после окончания ХТ в обеих группах ($p = 0,547$). Исходы циторедуктивной операции были сопоставимы в обеих группах: оптимальная циторедукция была выполнена в исследуемой группе в 80% случаев, в контрольной группе – в 72,3% ($P = 0,26$). Не было отличий и в послеоперационных осложнениях. ВБП была лучше в группе бевацизумаба (18 месяцев в группе с бевацизумабом против 10 месяцев в группе контроля соответственно, $p = 0,001$) [35].

В настоящее время ведется большое количество исследований, изучающих комбинации бевацизумаба с другими лекарственными средствами, такими как ингибиторы полиаденозиндифосфат-рибозо полимеразы (PARP-i) и ингибиторы иммунных контрольных точек, как

в неоадьювантном, так и в адьювантном режиме. Неоретброг – это II фазы исследование с участием пациентов, не подходящих к проведению первичной циторедуктивной операции IV стадии, где оценивают эффективность бевацизумаба с пембролизумабом, ингибитором запрограммированной смерти клетки 1 (PD1). Согласно дизайну исследования, пациенты были рандомизированы в группу ХТ: карбоплатин (AUC5-6) и паклитаксел (175 мг/м²) с добавлением или без добавления бевацизумаба (15 мг/кг) и пембролизумаба (200 мг) раз 3 недели² [36]. Исследование Imagup050 – это рандомизированное исследование III фазы, целью которого является оценка эффективности и токсичности комбинации бевацизумаба и атезолизумаба. В группе НАХТ пациенты получают паклитаксел, карбоплатин и атезолизумаб в течение шести циклов и бевацизумаб в течение четырех циклов. Интервальная циторедукция проводится между 3 и 4 циклами. После шести циклов планируется поддерживающая терапия бевацизумабом и атезолизумабом, дополнительно 16 циклов [37]. Также проводятся исследования по сочетанию бевацизумаба с эрлотинибом в неоадьювантном режиме [38].

MITO-25 – это исследование I-II фазы, оценивающее добавление ингибитора PARP к стандартному лечению. Экспериментальная группа получает карбоплатин (AUC 5) и паклитаксел (175 мг/м²) каждые 3 недели в течение шести циклов и далее бевацизумаб 15 мг/кг каждые 3 недели в течение 22 циклов (в комбинации и в поддер-

живающей терапии) и рукапариб в течение 2 лет (рукапариб только в поддерживающем режиме) [39].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сочетание бевацизумаба со стандартными химиотерапевтическими режимами привело к значительному увеличению продолжительности ВБП в первой линии лечения РЯ, а у пациентов с высоким риском (стадия III после неоптимальной циторедукции и стадия IV) добавление бевацизумаба обеспечивает статистически достоверное и клинически значимое увеличение ОВ. Результаты кажутся сопоставимыми между молодыми и пожилыми пациентками. На основании поданализов рекомендуемая дозировка бевацизумаба составляет 15 мг/кг каждые 3 недели в течение 22 циклов. Другие режимы введения и другие комбинации в сочетании с бевацизумабом на сегодня продолжают изучаться, пока бевацизумаб рекомендован в сочетании со стандартным 3-недельным введением ХТ. Продолжительность оптимального времени применения бевацизумаба в поддерживающем лечении все еще не определена. Продолжается поиск предикторов для выделения категории пациенток, которые получают наибольшую пользу от терапии бевацизумабом, а дальнейшие клинические исследования, возможно, позволят расширить терапевтические возможности лечения РЯ за счет появления новых комбинаций бевацизумаба с PARP-ингибиторами и иммуноонкологическими препаратами.

² RandomizedA Arandomized. Open-label, multicentric phase II trial of pembrolizumab (Keytruda®) with chemotherapy versus chemotherapy alone (standard of care) as neo adjuvant treatment of ovarian cancer not amenable to front line debulking surgery. NEOPEMBROV. Ongoing, NCT number: NCT03275506, ClinicalTrials.gov.

Поступила / Received 18.10.2019
Отрецензирована / Review 25.10.2019
Принята в печать / Accepted 29.10.2019

Список литературы / References

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(1):7–30. doi: 10.3322/caac.21442.
2. Ledermann J.A., Raja F.A., Fotopoulou C., et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24(Suppl 6):vi24–vi32. doi: 10.1093/annonc/mdl157.
3. Schorge J.O., Eisenhauer E.E., Chi D.S. Current surgical management of ovarian cancer. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2012;26(1):93–109. doi: 10.1016/j.hoc.2011.10.004.
4. The European Medicines Agency. European public assessment report. Avastin product information. Avastin-H-C-582-II-23, August 2008. Available at: http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000582/WC500029270.pdf. Accessed January 24, 2009.
5. Shih T., Lindley C. Bevacizumab: an angiogenesis inhibitor for the treatment of solid malignancies. *Clin Ther.* 2006;28(11):1779–1802. doi: 10.1016/j.clinthera.2006.11.015.
6. Perren T.J., Swart A.M., Pfisterer J., et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2011;365(26):2484–2496. doi: 10.1056/NEJMoa1103799.
7. Oza A.M., Cook A.D., Pfisterer J., et al. ICON7 trial investigators. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(8):928–936. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00086-8.
8. Wade K.N.S., Brady M.F., Thai T., Wang Y., Zheng B., Salani R., Tewari K.S., Gray H.J., Bakkum-Gamez J.N., Burger R.A., Moore K.N., Bookman M.A. Measurements of adiposity as prognostic biomarkers for survival with anti-angiogenic treatment in epithelial ovarian cancer: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group ancillary data analysis of GOG 218. *Clin Cancer Res.* 2018;24(4):777–783. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-1327.
9. Measurements of adiposity as prognostic biomarkers for survival with anti-angiogenic treatment in epithelial ovarian cancer: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group ancillary data analysis of GOG 218. *Clin Cancer Res.* 2018;24(4):777–783. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-1327.
10. Stuart G., Avall-Lundqvist E., Du Bois A., et al. 3rd international ovarian cancer consensus Conference: outstanding issues for future consideration. *Ann Oncol.* 2005;16(suppl 8):viii36–viii38. doi: 10.1093/annonc/mdi965.
11. Bergmann T.K., Gréen H., Brasch-Andersen C., et al. Retrospective study of the impact of pharmacogenetic variants on paclitaxel toxicity and survival in patients with ovarian cancer. *Eur J Clin Pharmacol.* 2011;67(7):693–700. doi: 10.1007/s00228-011-1007-6.
12. Komatsu M., Wheeler H.E., Chung S., et al. Pharmacogenetics in paclitaxel-induced sensory peripheral neuropathy. *Clin Cancer Res.* 2015;21(19):4337–4346. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0133.
13. Pignata S., Scambia G., Katsaros D., et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) Investigators. Carboplatin plus paclitaxel once a week versus every 3 weeks in patients with advanced ovarian cancer (MITO-7): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(4):396–405. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70049-X.
14. Academic.oup.com. ICON8: A GCIg phase III randomised trial evaluating weekly dose-dense chemotherapy integration in first-line epithelial ovarian/fallopian tube/primary peritoneal carcinoma (EOC) treatment: Results of primary progression-free survival (PFS) analysis. Available at: https://academic.oup.com/annonc/article/28/suppl_5/mdx440.039/4109951. Accessed January 18, 2019.
15. Marchetti C., De Felice F., Di Pinto A., et al. Dose-dense Weekly chemotherapy in advanced ovarian cancer: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2018;125(3):30–34. doi: 10.1016/j.critrevonc.2018.02.016.

16. Gonzalez-Martin A., Gladiëff L., Tholander B. et al. OCTAVIA Investigators. Efficacy and safety results from OCTAVIA, a single-arm phase II study evaluating front-line bevacizumab, carboplatin and weekly paclitaxel for ovarian cancer. *Eur J Cancer*. 2013;49(18):3831–3838. doi: 10.1016/j.ejca.2013.08.002.
17. Gonzalez-Martin A., Gladiëff L., Tholander B., et al. OCTAVIA Investigators. Updated results from OCTAVIA (front-line bevacizumab, carboplatin and weekly paclitaxel therapy for ovarian cancer). *Eur J Cancer*. 2014;50(4):862–863. doi: 10.1016/j.ejca.2013.12.001.
18. Chan J.K., Brady M.F., Penson R.T., et al. Weekly vs. Every-3-Week paclitaxel and carboplatin for ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2016;374(8):738–748. doi: 10.1056/NEJMoa1505067.
19. Highlights of prescribing information. AVASTIN (bevacizumab) injection, for intravenous use Initial U.S. Approval: 2004. Available at: https://www.gene.com/download/pdf/avastin_prescribing.pdf.
20. FDA Approves Genentech's Avastin (Bevacizumab) Plus Chemotherapy as a Treatment for Women With Advanced Ovarian Cancer Following Initial Surgery [webpage on the Internet]. June 2018. Available at: <http://ovarian.org/about-ovarian-cancer/treatment/493-2018-06-13-21-09-18>. Accessed January 18, 2019.
21. Oza A.M., Selle F., Davidenko I., et al. Efficacy and safety of bevacizumab-containing therapy in newly diagnosed ovarian cancer: ROSIA single-arm phase 3B study. *Int J Gynecol Cancer*. 2017;27(1):50–58. doi: 10.1097/IGC.0000000000000836.
22. A prospective randomised phase III trial to evaluate optimal treatment duration of first-line bevacizumab in combination with carboplatin and paclitaxel in patients with primary epithelial ovarian, fallopian tube or peritoneal cancer. AGO-OVAR17. Ongoing, NCT number: NCT01462890, ClinicalTrials.gov.
23. Selle F., Colombo N., Korach J., et al. Safety and efficacy of extended bevacizumab therapy in elderly (>70 years) versus younger patients treated for newly diagnosed ovarian cancer in the International ROSIA study. *Int J Gynecol Cancer*. 2018;28(4):729–737. doi: 10.1097/IGC.0000000000001221.
24. Perren T.J., Swart A.M., Pfisterer J. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2011 Dec 29;365(26):2484–96. doi:10.1056/NEJMoa1103799.
25. Kommoss S., Winterhoff B., Oberg A.L., et al. Bevacizumab may differentially improve ovarian cancer outcome in patients with proliferative and mesenchymal molecular subtypes. *Clin Cancer Res*. 2017;23(14):3794–3801. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2196.
26. Marchetti C., Romito A., Musella A., et al. Combined plasma fibrinogen and neutrophil lymphocyte ratio in ovarian cancer prognosis may play a role? *Int J Gynecol Cancer*. 2018;28(5):939–944. doi: 10.1097/IGC.0000000000001233.
27. Farolfi A., Petrone M., Scarpi E., et al. Inflammatory indexes as prognostic and predictive factors in ovarian cancer treated with chemotherapy alone or together with bevacizumab. A multicenter, retrospective analysis by the MITO group (MITO 24). *Target Oncol*. 2018;13(4):469–479. doi: 10.1007/s11523-018-0574-1.
28. Stuart G.C., Kitchener H., Bacon M., et al. 2010 gynecologic cancer intergroup (GCIG) consensus statement on clinical trials in ovarian cancer: report from the fourth ovarian cancer consensus Conference. *Int J Gynecol Cancer*. 2011;21(4):750–755. doi: 10.1097/IGC.0b013e31821b2568.
29. National Comprehensive Cancer Network. Epithelial ovarian cancer, including fallopian tube cancer and primary peritoneal cancer, 2015 ver1. 2015. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf. Accessed January 18, 2019.
30. Vergote I., Tropé C.G., Amant F., et al. NCIC Clinical Trials Group. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2010;363(10):943–953. doi: 10.1200/JCO.2011.36.9785.
31. Kehoe S., Hook J., Nankivell M., et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (chorus): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *The Lancet*. 2015;386(9990):249–257. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62223-6.
32. Rouzier R., Gouy S., Selle F., et al. Efficacy and safety of bevacizumab-containing neoadjuvant therapy followed by interval debulking surgery in advanced ovarian cancer: results from the ANTHALYA trial. *Eur J Cancer*. 2017;70(1):133–142. doi: 10.1016/j.ejca.2016.09.036.
33. Daniele G., Lorusso D., Scambia G., et al. Feasibility and outcome of interval debulking surgery (IDS) after carboplatin-paclitaxel-bevacizumab (CPB): a subgroup analysis of the MITO-16A-MaNGO OV2A phase 4 trial. *Gynecol Oncol*. 2017;144(2):256–259. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.12.011.
34. Salani R., O'Malley D.M., Copeland L.J., et al. Feasibility of interval cytoreduction following neoadjuvant chemotherapy with carboplatin, weekly paclitaxel, and bevacizumab for advanced ovarian cancer – a phase 1 study. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(4):682–686. doi: 10.1097/IGC.0000000000000107.
35. Petrillo M., Paris I., Vizzielli G., et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by maintenance therapy with or without bevacizumab in unresectable high-grade serous ovarian cancer: a case-control study. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(5):S952–S958. doi: 10.1245/s10434-015-4651-8.
36. RandomizedA Arandomized. Open-label, multicentric phase II trial of pembrolizumab (Keytruda®) with chemotherapy versus chemotherapy alone (standard of care) as neoadjuvant treatment of ovarian cancer not amenable to front line debulking surgery. NEOPEMBROV. Ongoing, NCT number: NCT03275506, ClinicalTrials.gov.
37. A phase III, multicenter, randomized, study of Atezolizumab versus placebo administered in combination with paclitaxel, carboplatin, and bevacizumab to patients with Newly-Diagnosed stage III or stage IV ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer. IMagyn050. Ongoing, NCT number: NCT03038100, ClinicalTrials.gov.
38. A Randomized Phase II Trial of Avastin (A) or Avastin and Erlotinib (AE) as First Line Consolidation Chemotherapy After Carboplatin, Paclitaxel, and Avastin (CTA) Induction Therapy for Newly Diagnosed Advanced Ovarian, Fallopian Tube, Primary Peritoneal Cancer & Papillary Serous or Clear Cell Mullerian Tumors. Ongoing, NCT number: NCT00520013, ClinicalTrials.gov.
39. A randomized phase II trial of Carboplatin-PaclitaxelBevacizumab vs Carboplatin-Paclitaxel-Bevacizumab-Rucaparib vs Carboplatin-Paclitaxel-Rucaparib in patients with advanced (stage III B-C-IV) ovarian, primary peritoneal and fallopian tube cancer preceded by a phase I dose escalation study on Rucaparib-Bevacizumab combination. MITO 25. Ongoing, NCT number: NCT03462212, ClinicalTrials.gov.

Информация об авторе:

Хохлова Светлана Викторовна, д.м.н., заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; e-mail: SVKhokhlova@mail.ru

Information about the author:

Svetlana V. Khokhlova, Dr. of Sci. (Med.), Head of Department of Anticancer Drug Therapy, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4 Akademika Oparina Street, Moscow, 117997, Russia ; e-mail: SVKhokhlova@mail.ru