

## Роль ингибиторов сосудистого эндотелиального фактора роста в лечении рака яичников

**С.В. Хохлова**

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

*Контакты:* Светлана Викторовна Хохлова svkhokhlova@mail.ru

*Ангиогенез играет большую роль в развитии и метастазировании ряда опухолей, в особенности при опухолях женской репродуктивной системы. При раке яичников (РЯ) как в первичной опухоли, так и в метастазах и асцитической жидкости выявлен высокий уровень экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF). Следовательно, использование препаратов, блокирующих VEGF, может оказаться эффективным при лечении РЯ. Наиболее изученным препаратом, применяющимся при лечении данной нозологии, является бевацизумаб, высокая эффективность которого подтверждена даже при использовании его в монотерапии у больных, получавших лечение многократно.*

**Ключевые слова:** рак яичников, сосудистый эндотелиальный фактор роста, ингибиторы, бевацизумаб

### Vascular endothelial growth factor inhibitors in the treatment of ovarian cancer

**S.V. Khokhlova**

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

*Angiogenesis plays a large role in the development and spread of a number of tumors particularly in the presence of female reproductive system neoplasms. The high expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) was found in both the primary tumor and metastases and ascitic fluid in ovarian cancer (OC). Thus, the use of VEGF blockers may be effective in the treatment of OC. The most studied drug used to treat this nosological entity is bevacizumab, the high efficacy of which has been confirmed even when used as monotherapy in the patients who have received treatment many times.*

**Key words:** ovarian cancer, vascular endothelial growth factor, inhibitors, bevacizumab

Образование новых сосудов в опухоли — комплексный процесс, в котором принимает участие множество факторов, приводящих к развитию и метастазированию различных типов опухоли. Большую роль играет сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), представляющий потенциальный митогенный фактор, который участвует в ангиогенезе, митогенезе и индуцирует гемопоэз. VEGF необходим для нормального функционирования женской репродуктивной системы: пролиферации эндометрия во время менструальных циклов, развития лютеиновых тел (желтые тельца). При изучении уровня экспрессии VEGF в эндометрии, осуществлявшемся с использованием иммуногистохимического (ИГХ) метода, выявлена высокая экспрессия его в пролиферативную и секреторную фазу цикла [1].

Еще в 1943 г. было установлено, что огромное значение для выброса прогестерона и подготовки матки к беременности имеет неоваскуляризация в лютеиновых тельцах. N. Ferrara и соавт. [2] отметили, что при мутациях рецептора VEGF нарушается развитие желтых телец и снижается уровень прогестерона. При маркировке опухолевой ткани яичников моноклональными

антителами VEGF обнаружен высокий уровень маркеров в гранулезной ткани и тека-клетках, в связи с чем можно предположить, что при высоком уровне VEGF повышается проницаемость сосудов. Также показано, что уровень VEGF маркеров повышался и после овуляции [2].

Отмечено влияние женских половых гормонов на экспрессию и активность VEGF. Применение эстрадиола на клеточных линиях рака яичников (РЯ) приводило к повышению экспрессии VEGF. В 1998 г. P. Bausero и соавт. [3] была продемонстрирована роль эстрадиола в повышении экспрессии VEGF на клеточных линиях рака эндометрия при лечении эстрогенами. Эти результаты были подтверждены в 2000 г. M. Perrot-Applanat и соавт. [4]. Теми же авторами установлено отсутствие влияния прогестерона на экспрессию VEGF. Таким образом, можно заключить, что экспрессия VEGF в органах репродуктивной системы наблюдается также и в норме, но при этом строго регулируется. В результате опухолевой трансформации регуляция этого фактора, по-видимому, нарушается, и экспрессия VEGF происходит бесконтрольно, в результате чего образуются новые сосуды, повышается их

проницаемость, что приводит к развитию и метастазированию РЯ. Следовательно, применение препаратов, блокирующих VEGF, при РЯ может оказаться эффективным. Высокий уровень экспрессии VEGF обнаруживается также в первичной опухоли, метастазах и асцитической жидкости. Связь между экспрессией VEGF и прогнозом при РЯ была отмечена еще в середине 1990-х годов при проведении сравнительного исследования ИГХ-методом экспрессии VEGF в 68 парафиновых блоках ткани РЯ I–II стадии, пограничной опухоли I–II стадии и нормальной ткани. Установлено, что гиперэкспрессия VEGF коррелирует с меньшим безрецидивным периодом [5]. В 2002 г. в ходе изучения экспрессии VEGF у 101 больной РЯ с низкой, 16 – с высокой степенями дифференцировки и у 34 пациенток с пограничной опухолью отмечено, что повышение уровня VEGF ассоциировалось с более низкими показателями выживаемости и более низкой степенью дифференцировки. Это дает основания предлагать использование данного показателя в качестве прогностического маркера при РЯ [6]. У 86 больных РЯ со II и IV стадиями заболевания, которым было проведено полное комбинированное лечение, включавшее выполнение циторедуктивной операции с последующим применением платиносодержащей химиотерапии (ХТ), осуществляли исследование уровня некоторых факторов ангиогенеза перед началом лечения (CD105, трансформирующий фактор роста  $\beta\frac{1}{2}$  – ТФР $\beta\frac{1}{2}$ , анги-

опоэтин-2, VEGF и фактор некроза опухоли  $\alpha$ ). Высокий уровень ТФР $\beta\frac{1}{2}$  и CD105 оказались независимыми факторами лучшей выживаемости (не достигнута по сравнению с 39 мес,  $p=0,009$ ), а высокий уровень ТФР $\beta\frac{1}{2}$  и низкий – VEGF ассоциировались с лучшими результатами времени до прогрессирования (49 мес по сравнению с 17 мес,  $p=0,022$ ). Значимость остальных факторов не установлена. В данном исследовании подтверждена прогностически неблагоприятная роль высокого уровня VEGF как ключевого фактора ангиогенеза, что предполагает применение в этой группе больных наряду с ХТ ингибиторов ангиогенеза [7].

При использовании бевацизумаба у мышей на прививаемой опухоли яичников зафиксировано уменьшение роста опухоли по сравнению с данным показателем в группе контроля (без применения бевацизумаба). Также отмечено снижение темпа накопления асцитической жидкости [8].

В настоящее время известно несколько препаратов, обладающих антиангиогенным свойством, с различным механизмом действия. Это, в первую очередь, наиболее изученный препарат бевацизумаб (рекомбинантное гуманизованное моноклональное антитело, блокирующее VEGF), препараты мультитаргетного действия, которые также блокируют ангиогенез – афлиберцепт (VEGF-ловушка), и препараты, блокирующие тирозинкиназу рецептора VEGF (VEGFR) – пазопаниб, сунитиниб, сорафениб, цедираниб (рис. 1).

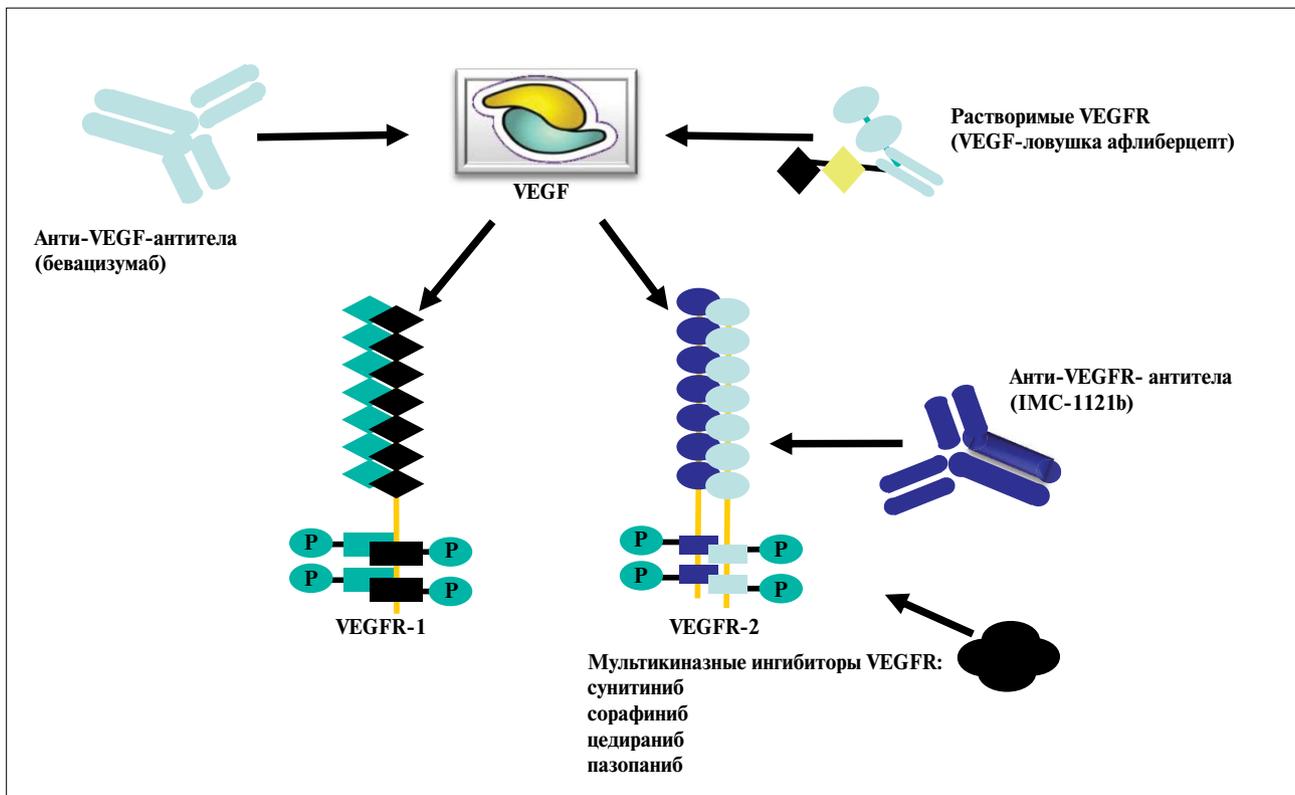


Рис. 1. Варианты воздействия на ангиогенез

### Антиангиогенные препараты в монотерапии

Большое число исследований было посвящено оценке эффективности бевацизумаба во II фазе.

В исследовании GOG 170D изучали применение бевацизумаба в дозе 15 мг/кг 1 раз в 3 нед у 62 пациенток как с платиночувствительным, так и с резистентным к препаратам платины рецидивом РЯ [9]. Из 62 больных 58%, т.е. чуть больше половины, составляли пациентки с платиночувствительным рецидивом РЯ. Около 66% больных ранее уже получили 2 предшествующих режима ХТ. Объективный эффект (ОЭ) был достигнут в 21% (3% – полные ремиссии) случаев, стабилизация заболевания отмечена у 52% больных. Медиана времени до прогрессирования (МВДП) составила 4,7, а медиана общей выживаемости (МОВ) – 16,9 мес.

Возникновения кровотечений не зарегистрировано, однако в 3% случаев отмечено развитие венозного тромбоза IV степени, в 9% – гипертензии III степени. Кишечных перфораций не было.

Исследование ORBIT также было посвящено изучению эффективности использования бевацизумаба в монотерапии у 44 многократно леченных больных РЯ [10]. Доза бевацизумаба составила 15 мг/кг 1 раз в 3 нед. Эффективность лечения подтверждена в 16% случаев при стабилизации заболевания у 61%, а при стабилизации на протяжении >12 нед – у 25% пациенток. МВДП составила 4,4, МОВ – 10,7 мес.

Перфорация кишечника имела место в 11,4% случаев. Побочных эффектов IV степени не зафиксировано, возникновение нежелательных явлений III степени (гипертензия и боли в животе) наблюдалось в 9 и 5% случаев соответственно. Эффективность применения бевацизумаба в монотерапии представлена в табл. 1.

**Таблица 1.** Эффективность использования бевацизумаба в монотерапии

Показатель	Исследование	
	R.A. Burger и соавт. [9]	S. Cannistra и соавт. [10]
Число больных	62	44
Число предшествующих линий ХТ	<2	2–3 (резистентные к ПЛД* или топотекану)
Число больных с платиночувствительным рецидивом, %	58	0
ОЭ, %	21	16
Стабилизация, %	52	64
МВДП, мес	4,7	4,4
МОВ, мес	16,9	10,7
Перфорация кишечника, %	0	11,4

\*ПЛД – пегилированный липосомальный доксорубин.

Обращает на себя внимание тот факт, что в работе R.A. Burger и соавт. [9] не зафиксировано случаев возникновения перфорации кишечника в отличие от выявления их в исследовании S. Cannistra и соавт. [10]. Причина этого, вероятно, заключается в характеристике пациенток. В исследование S. Cannistra и соавт. [10] входили больные, находившиеся в более тяжелом состоянии и имевшие в анамнезе опухоли в кишечник.

Как было уже упомянуто ранее, VEGF повышает проницаемость сосудов и экспрессируется в большом количестве в асцитической жидкости. Девяти пациенткам с наличием рефрактерного к лечению асцита (3 больные РЯ, 2 – раком молочной железы и по 1 случаю наличия мезотелиомы брюшины, рака поджелудочной железы, желудка, первичной опухоли брюшины) было выполнено интраперитонеальное введение бевацизумаба в дозе 5 мг/кг с интервалом 1 раз в 4 нед. Всего больные получили от 1 до 3 введений бевацизумаба. Среднее время наблюдения составило 3 мес. Из побочных эффектов отмечены 1 эпизод венозного тромбоза, 3 – фебрильной нейтропении без инфекционных осложнений. Все остальные виды нежелательных явлений (гипертензия, боли в животе, тошнота) характеризовались I–II степенью выраженности. У 8 из 9 больных интервал между лапароцентезами был увеличен. В соответствии с критериями RECIST в 2 случаях зафиксирована частичная ремиссия, в 2 – прогрессирование заболевания [11].

**Афлиберцепт** – растворимая ловушка для VEGF, которая предотвращает его соединение с VEGFR A, B и плацентарным фактором роста (PlGF), связывающим эти рецепторы. PlGF состоит из экстрацеллюлярных доменов VEGFR-1 и VEGFR-2, соединенных с Fc-фракцией человеческого иммуноглобулина IgG1.

Во II фазе исследования переносимости афлиберцепта в дозе от 2 до 4 мг/кг у 162 многократно леченных больных РЯ в 13 случаях зарегистрирована частичная ремиссия и в 67 – стабилизация заболевания в течение 14 нед. Из 23 пациенток с наличием асцита перед началом лечения только у 3 отмечено его нарастание. Проявления токсичности встречались в виде гипертензии, слабости, головных болей, у 2 (1%) пациенток имела место перфорация кишечника [12].

**Сунитиниб** – ингибитор тирозинкиназы VEGFR-1–3, рецепторов тромбоцитарного фактора роста (PDGF) – PDGFR- $\alpha$  и PDGFR- $\beta$ , c-KIT, ret-онкогена и flt3. Этот препарат показал свою эффективность при использовании его в лечении рака почки. Из 17 больных РЯ, которым было проведено лечение сунитинибом в различном дозовом диапазоне, у 2 (12,5%) пациенток с платиночувстви-

тельным рецидивом была достигнута частичная ремиссия и у 10 — стабилизация заболевания. В нескольких случаях имело место нарастание объема асцитической жидкости в промежутках между лечением. Авторы предполагают, что это связано со способностью сунитиниба повышать концентрацию VEGF в плазме, что приводит к увеличению проницаемости сосудов. С учетом схожести генного профиля светлоклеточного рака почки и светлоклеточной аденокарциномы яичников, являющейся одной из агрессивных форм РЯ, наибольшая эффективность сунитиниба, вероятно, может быть получена именно в этой гистологической подгруппе больных [13].

**Сорафениб** — таблетированный ингибитор тирозинкиназы VEGFR-1–3, PDGFR- $\beta$ , c-KIT, flt3 и Raf-киназы — также продемонстрировал свою эффективность при лечении больных раком почки. При использовании сорафениба у 59 пациенток с рецидивирующим РЯ в 2 случаях была отмечена частичная ремиссия, в 20 — стабилизация заболевания в течение 6 мес [14].

**Цедраниб (AZD2171)** — таблетированный ингибитор тирозинкиназы, избирательно блокирующий VEGFR-1–3, PDGFR- $\beta$ , c-KIT. В исследованиях I фазы максимально переносимая доза препарата составила 30 мг, при этом отмечены выраженная гипертензия и другие виды кардиоваскулярной токсичности. Эффективность использования цедраниба была изучена у 72 больных РЯ (37 с платиночувствительным, 35 — с платинорезистентным рецидивами). Среди пациенток с платиночувствительным рецидивом РЯ частичная ремиссия была достигнута в 3, стабилизация заболевания — в 4 случаях, у больных с платинорезистентным рецидивом — в 1 и 6 случаях соответственно. В другом исследовании получены данные о 4 частичных ремиссиях и 3 стабилизациях у 18 больных с платинорезистентным рецидивом и о 2 частичных ремиссиях и 1 стабилизации у 13 пациенток с платиночувствительным рецидивом РЯ. Токсичность в обоих исследованиях была выражена гипертензией, слабостью, биохимическим гипотиреоидизмом [15]. Во II фазе исследования, включавшего 46 больных с наличием резистентного к препаратам платины рецидива РЯ, в 17% случаев был зафиксирован ОЭ (95% доверительный интервал — ДИ 7,6–30,8) с МВДП 5,2 мес и IV степенью токсичности в виде геморрагического инсульта у 1 больной и гиперглицеринемией/гиперхолестеринемией также у 1 пациентки. Из явлений III степени токсичности отмечены гипертензия, слабость и диарея в 46, 24 и 13% случаев соответственно. Снижение функции щитовидной железы по уровню гормонов II степени наблюдалось у 43% пациенток. Случаев перфораций кишечника не было [16].

**Пазопаниб** — мультитаргентный агент, блокирующий PDGFR, VEGFR-1–3 и c-KIT. Эффективность применения препарата, определенная по маркеру CA-125, показана в 47% случаев, стабилизация маркера отмечена у 45% из 15 оцененных больных. Большинство (74%) пациенток имели платиночувствительный рецидив РЯ. Из явлений токсичности III–IV степени в 2 случаях зафиксировано возникновение диареи [17].

### Антиангиогенные препараты в комбинации с ХТ

Несмотря на то, что в опухоли происходит активный рост сосудов, следует отметить, что эти сосуды патологичные, сосудистая сеть извитая и существуют зоны с отсутствием кровотока. В связи с тем, что применение антиангиогенных препаратов сопровождается блокированием роста сосудов и нормализацией кровотока, улучшается доставка цитостатиков к опухоли. В предклинических исследованиях, посвященных оценке эффективности использования бевацизумаба в сочетании с ХТ, продемонстрированы снижение темпа накопления асцита и уменьшение размеров опухоли яичников.

А.А. Garcia и соавт. [18] изучали применение бевацизумаба в дозе 10 мг/кг каждые 2 нед в комбинации с метронормальным введением циклофосфамида в дозе 50 мг/сут постоянно, при этом из всей группы пациенток ( $n = 70$ ) только 28 были с платинорезистентным рецидивом. Частичная ремиссия наблюдалась в 24% (95% ДИ 15–36), стабилизация — в 63% (95% ДИ 50–74) случаев. Ответ на лечение зависел от гистологического типа опухоли и составил 30% при серозной аденокарциноме яичников, 50% — при светлоклеточной аденокарциноме и 5% — при других гистологических типах (муцинозная аденокарцинома, недифференцированный рак). МВДП во всей группе равнялась 7,2 (95% ДИ 5,3–8,7), МОВ — 16,9 (95% ДИ 11,4–25,2) мес (рис. 2). МВДП у пациенток с платиночувствительным рецидивом составила 9, платинорезистентным — 4,7 мес. МОВ у больных с платиночувствительным рецидивом также оказалась значительно выше и составила 24 мес по сравнению с 11 мес у пациенток с платинорезистентным рецидивом РЯ.

Из побочных явлений III–IV степени (на курсы) в 14% случаев зарегистрирована лимфопения, по 1% наблюдений — нейтропения и тромбоцитопения. Среди негематологических побочных эффектов (на курсы) в 6% случаев отмечена слабость, в 6% — гастроинтестинальные нарушения в виде непроходимости, в 13% — боли в животе; все остальные виды нежелательных явлений III–IV степени встречались на менее чем в 2% наблюдений. Развитие гипертензии и протеинурии (в основном I–II степени) зарегистрировано всего в 39 и 44% случа-

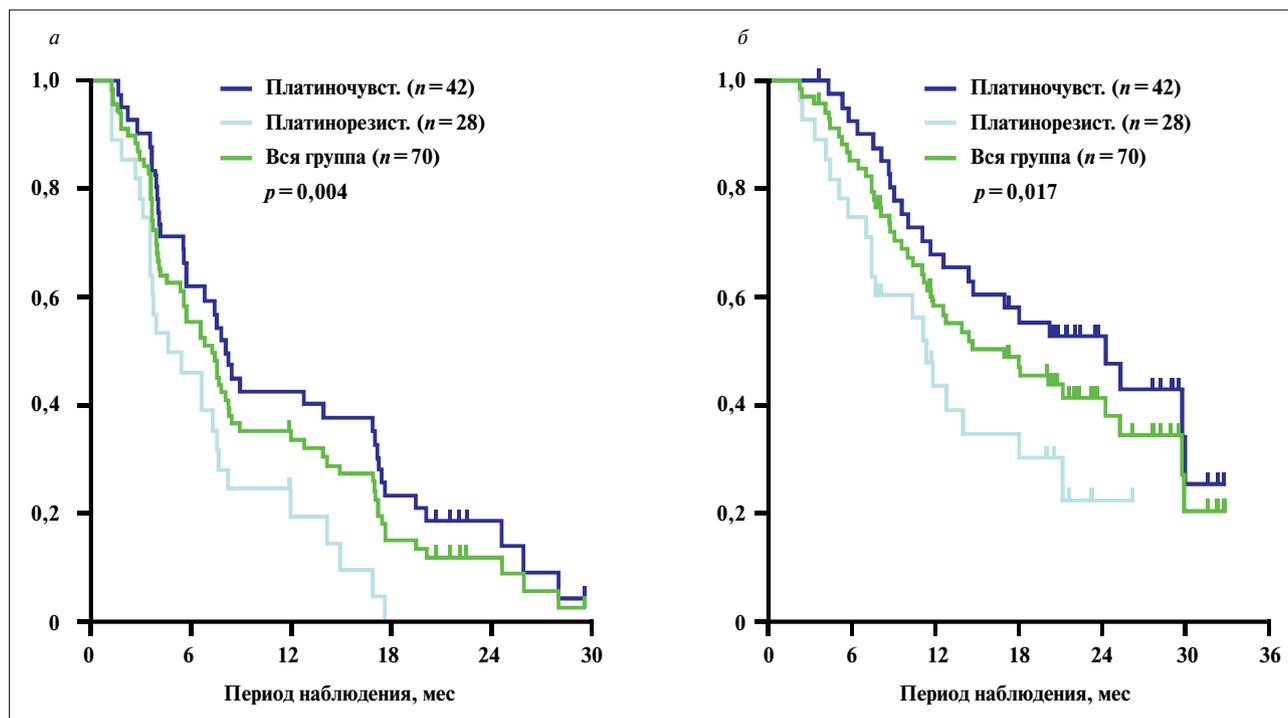


Рис. 2. МВДП (а) и МОВ (б) в исследовании эффективности применения бевацизумаба в комбинации с циклофосфамидом

ев. Перфорация кишечника II степени имела место у 1 больной со стабилизацией заболевания на 9-м курсе лечения.

В данном исследовании изучали генный полиморфизм с целью обнаружения факторов, предсказывающих эффективность бевацизумаба. Определяли наличие и полиморфизм VEGF, E-селектина и тромбоспондина-1 как маркеров прогноза эффективности лечения бевацизумабом, однако корреляции с ответом установлено не было [18].

Также в 2008 и 2009 гг. появились публикации по изучению эффективности применения беваци-

зумаба в комбинации с топотеканом и пегилированным липосомальным доксорубицином (ПЛД) у пациенток с платинорезистентным и платиночувствительным рецидивами РЯ, где эффективность лечения составила 22 и 36% при лечении бевацизумабом в сочетании с топотеканом и ПЛД соответственно [19].

При сравнении результатов лечения бевацизумабом как в монотерапии, так и в комбинации с ХТ при платиночувствительных и резистентных рецидивах РЯ с принятым стандартом данные оказались схожими (табл. 2).

Таблица 2. Эффективность применения бевацизумаба при платиночувствительных и платинорезистентных рецидивах РЯ

Режим терапии	Число предшествующих режимов	Платиночувствительные рецидивы	Платинорезистентные рецидивы	ОЭ, %	МВДП, %	МОВ, мес
<i>Монотерапия бевацизумабом</i>						
<i>n</i> = 62 [9]	≤ 2	+	+	21	4,7	17
<i>n</i> = 44 [10]	2–3	–	+	16	4,4	
<i>Бевацизумаб и:</i>						
циклофосфамид ( <i>n</i> = 70) [18]	≤ 3	+	+	24	7,2	16,9
топотекан ( <i>n</i> = 22) [McGonigle, 2008]	≤ 2	–	+	22	–	
ПЛД ( <i>n</i> = 22) [Kikuchi, 2009]	> 1	–	+	36	–	
<i>Стандартное лечение:</i>						
платина ± паклитаксел, гемцитабин или ПЛД*	1–2	+	–	31–47	5,8–13	17,3–29
топотекан, гемцитабин или ПЛД**	1–2	–	+	6–29	3,1–4,6	9,5–13,5

\*При платиночувствительных рецидивах, \*\*при платинорезистентных рецидивах.

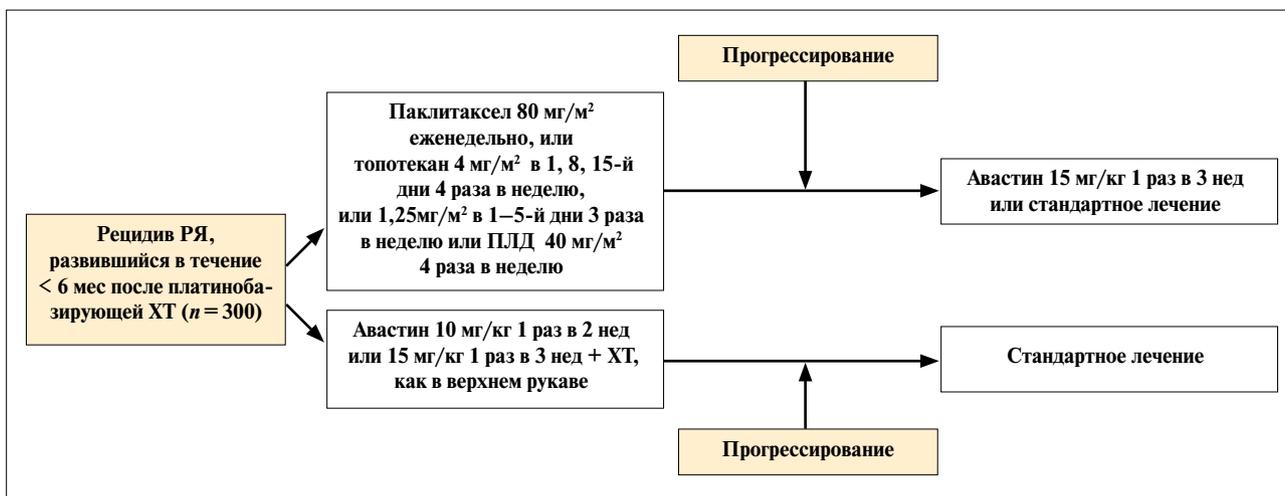


Рис. 3. Эффективность применения бевацизумаба в комбинации с цитостатиками и в монотерапии при платинорезистентном рецидиве РЯ (исследование AURELIA)

В настоящее время проводится исследование по сравнению эффективности использования бевацизумаба в комбинации с цитостатиками (стандартное лечение) и в монотерапии у пациенток с платинорезистентным рецидивом РЯ (рис. 3).

Кроме ингибиторов ангиогенеза, изучают также использование других биологических агентов при рецидивирующем РЯ, в частности ингибиторов тирозинкиназы эпидермального фактора роста EGFR (эрлотиниб, gefitinib) и Her-2 (трастузумаб). Однако только при проведении монотерапии бевацизумабом получены результаты лечения, сравнимые с применением цитостатиков в монотерапии в этой группе больных (табл. 3).

Таблица 3. Роль биологических агентов в лечении рецидивирующего РЯ

Препарат, исследование	ОЭ, %	МВДП	Число больных со стабилизацией заболевания в течение > 6 мес
Тамоксифен [20]	13	–	< 5
Эрлотиниб [21]	6	9 нед	31
Гефитиниб [22]	4	–	< 15
Трастузумаб [23]	7,3	2 мес	< 20
Бевацизумаб [9]	17,7	4,7 мес	52
Бевацизумаб [10]	15,9	4,3 мес	64

На данном этапе проходит исследование GOG 213, цель которого – сравнение эффективности выполнения повторной циторедуктивной операции в комбинации с ХТ и добавлением бевацизумаба и лекарственного лечения без проведения операции у больных с платиночувствительным рецидивом РЯ. Дизайн исследования представлен на рис. 4.

После получения высоких результатов лечения бевацизумабом как в монотерапии, так и в сочета-

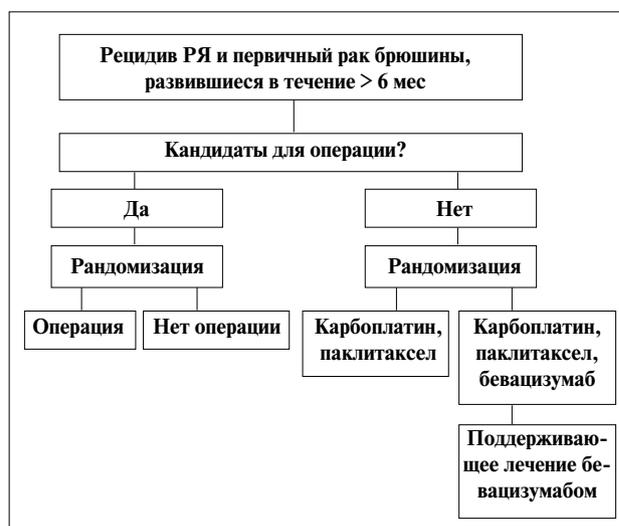


Рис. 4. Дизайн исследования GOG 213

нии с ХТ при рецидивах РЯ был проведен ряд исследований по изучению использования препарата в 1-й линии терапии. За счет угнетения появления новых сосудов препарат прежде всего перспективен в отношении усиления действия цитостатиков и в качестве поддерживающего лечения после достижения полной ремиссии, поскольку может сдерживать развитие метастазов. В связи с этим исследования эффективности бевацизумаба касаются применения его в 1-й линии лечения в комбинации с ХТ с проведением последующей поддерживающей терапии. При использовании бевацизумаба в дозе 15 мг/кг в комбинации с таксолом – 175 мг/м<sup>2</sup> и карбоплатином АUC 5 – до 6 циклов в одном из первых исследований у 20 больных РЯ была продемонстрирована 80% эффективность лечения, причем у пациенток, у которых объем циторедуктивной операции был оптимальным, эффективность составила 70%, а при неоптимальном объеме – все-

го 10%. Гематологическая токсичность у 80% больных была выражена нейтропенией III–IV степени, также отмечено развитие анемии и тромбоцитопении I–II степени у 95 и 90% пациенток соответственно. Случаев негематологической токсичности IV степени не зарегистрировано, в 10% наблюдений встречалась гипертензия III степени и в 5% – полинейропатия III степени. Случаев перфорации кишечника не было [24].

Предварительные результаты лечения РЯ в 1-й линии бевацизумабом в комбинации с ХТ представили R. Penson и соавт. [25]. В исследование были включены 62 пациентки со стадиями РЯ IC и более. Изначально больные получали 6–8 курсов ХТ по схеме таксол в дозе 175 мг/м<sup>2</sup> + карбоплатин AUC5 + бевацизумаб – 15 мг/кг, затем в течение 1 года с поддерживающей целью им была проведена монотерапия бевацизумабом в дозе 15 мг/кг 1 раз в 3 нед. Эффективность данного режима составила 75% (табл. 4).

**Таблица 4.** Эффективность комбинации таксола, карбоплатина и бевацизумаба

Эффект терапии	Число больных (n=62), %
Полная ремиссия	23
Частичная ремиссия	52
Стабилизация	25
Прогрессирование	0
Контроль роста опухоли	100

МВДП составила 29,8 мес (17,9 – не достигнута), МОВ – не достигнута.

Побочные эффекты, возникшие при проведении терапии с использованием данного режима, представлены в табл. 5.

**Таблица 5.** Побочные эффекты комбинации таксола, карбоплатина и бевацизумаба (364 курса)

Эффект терапии	Степень выраженности, %			
	I	II	III	IV
Нейтропения	7	4	4	10
Фебрильная нейтропения	0	1	1	0
Геморрагические осложнения	46	1	0	0
Нейропатия	31	6	4	0
Гипертензия	1	3	6	0
Тромбоэмболии	0	0	0	2
Протеинурия	5	1	0	0
Перфорация кишечника	1	0	0	1

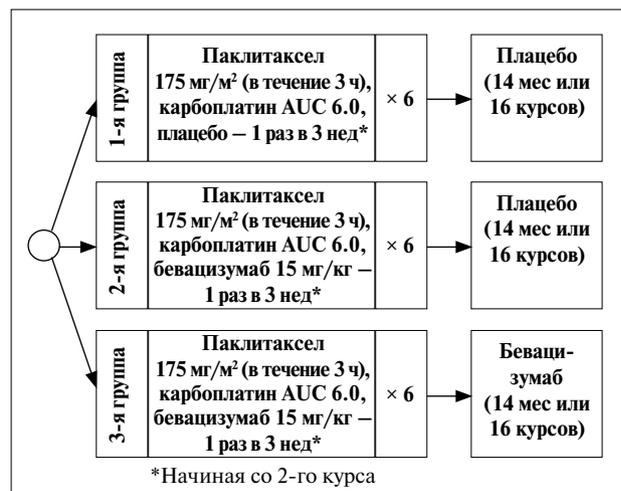
Побочные эффекты, связанные с применением бевацизумаба на этапе поддерживающего лечения, представлены в табл. 6.

**Таблица 6.** Побочные эффекты бевацизумаба на этапе поддерживающего лечения (556 курсов)

Побочные эффекты	Степень выраженности, %			
	I	II	III	IV
Нейтропения	3	1	1	0
Кровотечения	31	0	0	0
Гипертензия	9	7	5	0
Тромбоэмболии	0	0	0	0
Протеинурия	4	5	2	0
Перфорация кишечника	0	0	0	0
Мышечно-скелетные боли	25	14	3	0
Метаболические нарушения	24	6	2	0

На основании предварительных результатов исследований благодаря добавлению бевацизумаба к стандартной ХТ в 1-й линии ожидается повышение эффективности лечения больных РЯ. При сравнении результатов применения бевацизумаба в комбинации с ХТ в 1-й линии терапии со стандартом лечения можно отметить лучшие показатели как ОЭ (эффективность комбинации паклитаксела с карбоплатином составила 59–75%), так и отдаленных результатов (МВДП паклитаксела с карбоплатином – 16–20 мес) [26].

В 2010 г. опубликовано одно из многоцентровых рандомизированных исследований – GOG 0218 [27]. В исследование вошли пациентки с III стадией РЯ с наличием макроскопической остаточной опухоли (≤1 см) или субоптимальным объемом оперативного вмешательства и больные с IV стадией заболевания. Пациентки были разделены на 3 группы в зависимости от вида получаемой терапии: 1-я группа – таксол и карбоплатин; 2-я – таксол, карбоплатин и бевацизумаб с использованием бевацизумаба в поддерживающем режиме; 3-я – таксол, карбоплатин и бевацизумаб без поддерживающей терапии бевацизумабом. Дизайн исследования представлен на рис. 5.



**Рис. 5.** Дизайн исследования GOG 0218

За период с октября 2005 г. по июнь 2009 г. в исследование были включены 1873 пациентки, среднее время наблюдения составило 17,4 (0–50,7) мес. Характеристики больных по возрасту, статусу, стадии заболевания, гистологическому типу в 3 группах были одинаковыми. Характеристика пациенток с учетом стадии заболевания и гистологического типа опухоли представлена в табл. 7.

Таблица 7. Характеристика пациенток в исследовании GOG 0218

Показатель	1-я группа (n = 625)	2-я группа (n = 625)	3-я группа (n = 623)
Стадия/размер опухоли:			
III (оптимальная циторедукция) – макроскопическая опухоль	35	33	35
III (субоптимальная циторедукция)	41	41	39
IV	25	26	27
Гистология опухоли:			
серозная	87	84	84
эндометриоидная	3	2	4
светлоклеточная	2	4	3
муцинозная	1	< 1	1
Степень дифференцировки:			
G <sub>3</sub>	66	70	69
G <sub>2</sub>	15	12	15
G <sub>1</sub>	5	4	3
недифференцированная	14	14	14

**Примечание.** Здесь и в табл. 8 представлено число больных в процентах.

На момент проведения анализа прогрессирование заболевания отмечено у 48, 42 и 26% пациенток в 1, 2 и 3-й группах соответственно. Побочные эффекты, наблюдавшиеся в данном исследовании, представлены в табл. 8

По данным исследователей, МВДП в 1-й группе (без бевацизумаба) составила 10,3, во 2-й (комбинация таксола с карбоплатином и бевацизумабом без поддержки бевацизумабом) – 11,2, а в 3-й (с использованием бевацизумаба еще и в поддерживающем режиме) – 14,1 мес. Данные представлены в табл. 9.

МВДП оказалась статистически достоверно выше в группе больных, которые, помимо использования бевацизумаба в комбинации с ХТ, получали в течение 14 мес препарат в качестве поддерживающего лечения.

При проведении анализа подгрупп пациенток с учетом объема оперативного вмешательства, стадии заболевания, статуса и возраста лучшие результаты получены также у больных 3-й группы.

Таблица 8. Побочные эффекты в исследовании GOG 0218

Побочные эффекты	1-я группа (n = 601)	2-я группа (n = 607)	3-я группа (n = 608)
Перфорация кишечника ≥II степени	1,2	2,8	2,6
Гипертензия ≥II степени	7,2*	16,5*	22,9*
Протеинурия ≥III степени	0,7	0,7	1,6
Боли ≥II степени	41,7	41,5	47,1
Нейтропения ≥IV степени	57,7	63,3	63,3
Фебрильная нейтропения	3,5	4,9	4,3
Венозные тромбозы	5,8	5,3	6,7
Артериальные тромбоэмболические явления	0,8	0,7	0,7
Геморрагические инсульты	0	0	0,3
Кровотечения III степени (не в ЦНС**)	0,8	1,3	2,1
Обратимый задний лейкоэнцефалопатический синдром	0	0,2	0,2

\*p<0,05, \*\*ЦНС – центральная нервная система.

Таблица 9. МВДП в исследовании GOG 0218

Показатель	1-я группа (n = 625)	2-я группа (n = 625)	3-я группа (n = 623)
Число оцененных больных	423	418	360
МВДП, мес	10,3	11,2	14,1
ОР* (95% ДИ)		0,9 (0,759–1,040)	0,717 (0,625–0,824)
p		0,8	< 0,0001

\*ОР – отношение рисков.

Таблица 10. МОВ в исследовании GOG 0218

Показатель	1-я группа (n = 625)	2-я группа (n = 625)	3-я группа (n = 623)
Число оцененных больных	156	150	138
МОВ, мес	39,3	38,7	39,7
ОР (95% ДИ)		1,036 (0,827–1,297)	0,915 (0,727–1,152)
p		0,361	0,252

Данные по МОВ представлены в табл. 10.

На основании результатов проведенного исследования можно отметить хорошую переносимость больными комбинации таксола с карбоплатином и бевацизумабом, статистически значимые различия проявились только в развитии гипертензии > II степени. Ис-

пользование комбинации таксола с карбоплатином и бевацизумабом в сочетании с ХТ и дальнейшим применением бевацизумаба в поддерживающем режиме сопровождалось достоверным увеличением МВДП по сравнению с проведением одной только ХТ. В этом исследовании зарегистрированы довольно низкие показатели МВДП контрольной группы (таксол и карбоплатин), оказавшиеся значительно ниже по сравнению с данными ряда других исследований, проведенных ранее. Причина этого, вероятно, заключается в характеристике пациенток. Так, в исследования OV-10 и ICON3 входили больные с ПВ–IV стадиями заболевания и почти половине из них был проведен оптимальный объем оперативного вмешательства. В исследовании же GOG 158 всем пациенткам была выполнена оптимальная циторедуктивная операция, а исследование GOG 0218 включало больных, имевших более неблагоприятный прогноз [28].

Окончательная оценка результатов использования бевацизумаба в сочетании с ХТ в 1-й линии лечения РЯ станет возможной после получения результатов еще одного многоцентрового рандомизированного исследования – ICON7 (рис. 6).



Рис. 6. Дизайн исследования ICON7

На сегодняшний день продолжается проведение ряда исследований, посвященных изучению эффективности применения бевацизумаба в 1-й линии терапии РЯ. Эти исследования представлены в табл. 11 [29].

### Комбинированные режимы антиангиогенных препаратов с другими таргетными препаратами

Эффективность использования комбинации бевацизумаба и эрлотиниба была изучена у 13 пациенток с платинорезистентным рецидивом РЯ, получивших  $\geq 2$  линий предшествующей ХТ. Бевацизумаб вводили в дозе 15 мг/кг 1 раз в 3 нед, эрлотиниб – 150 мг/сут. Общая эффективность лечения составила 15%, стабилизация заболевания достигнута в 54% случаев. МВДП равнялась 4,1, МОВ – 11 мес. В ходе проведения данного исследования зафиксировано 2 случая возникновения перфорации кишечника и 1 – тяжелой диареи.

В I и II фазах изучали эффективность применения бевацизумаба в комбинации с сорафенибом у 13 пациенток с рецидивирующим РЯ. Частичная ремиссия была достигнута у 6 больных. В этом исследовании отмечена достаточно высокая частота развития гипертензии III–IV степени, протеинурии и ладонно-подошвенного синдрома.

За последние несколько лет в лечении РЯ мало что изменилось. Появилось большое количество новых препаратов, в том числе и так называемых таргетных, которые обладают активностью при РЯ. Одна из самых многообещающих групп – антиангиогенные препараты, в особенности бевацизумаб. Данный препарат продемонстрировал высокие результаты и при лечении рецидивов, как в монотерапии, так и в комбинации с цитостатиками, в 1-й линии лечения.

Таблица 11. Продолжающиеся исследования с использованием бевацизумаба в 1-й линии терапии

Исследование	Режим терапии	Автор
NCT 00511992	Цисплатин и/п, паклитаксел в/в, бевацизумаб	D. Scott McMeekin
NCT 00588237	Паклитаксел в/в, и/п, цисплатин/бевацизумаб и/п	J. Konner
NCT 00408070	Карбоплатин, паклитаксел, бевацизумаб	C. Runowicz
NCT 00296816 (TEACO)	Доцетаксел, элоксатин, бевацизумаб	Y. Nagarwala
NCT 00520013:		S. Campos
STAC	Карбоплатин, паклитаксел, бевацизумаб, далее рандомизация: бевацизумаб либо бевацизумаб в комбинации с эрлотинибом	
OCTAVIA	Паклитаксел еженедельно, карбоплатин, бевацизумаб, далее бевацизумаб в течение 12 мес	

Примечание. И/п – интраперитонеальное, в/в – внутривенное введение.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Torry D.S., Holt V., Keenan J.A. et al. Vascular endothelial growth factor expression in cycling human endometrium. *Fertil Steril* 1996;66(1):72–80.
2. Ferrara N., Chen H., Carver-Moore K. et al. Vascular endothelial growth factor is essential for corpus luteum angiogenesis. *Nat Med* 1998;4(3):336–40.
3. Bausero P., Cavaille F., Meduri G. et al. Paracrine action of vascular endothelial growth factor in the human endometrium; production and target sites, and hormonal regulation. *Angiogenesis* 1998;2(2):167–82.
4. Perrot-Applanat M., Ancelin M., Buteau-Lozano H. et al. Ovarian steroids in endometrial angiogenesis. *Steroids* 2000;65(10–11):599–603.
5. Paley P., Goff B., Gebhard K. et al. Vascular endothelial growth factor expression in early stage ovarian carcinoma. *Cancer* 1997;80(1):98–106.
6. Cooper B., Ritchie J., Broghammer C.L. et al. Preoperative serum vascular endothelial growth factor levels; significance in ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2002;8(10):3193–7.
7. Bozas G., Terpos E., Gika D. et al. Prechemotherapy serum levels of CD 105, TGF- $\beta$  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;20:248–54.
8. Mesiano S., Ferrara N., Jaffe R.B. Role of vascular endothelial growth factor in ovarian cancer; inhibition of ascites formation by immunoneutralization. *Am J Pathol* 1998;153(4):1249–56.
9. Burger R.A., Sill M.W., Monk B.J. et al. Phase II trial bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(33):5165–71.
10. Cannistra S., Matulonis U.A., Penson R.T. et al. Phase II study of bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer or peritoneal serous cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5180–6.
11. El-Shami K., Elsaid A., El-Kerm Y. Pilot trial of intraperitoneal bevacizumab as a palliative treatment in refractory malignant ascites. *ASCO* 2008; abstr 434.
12. Tew W.P., Colombo N., Ray Coquard I. et al. VEGF-Trap for patients with recurrent platinum-resistant epithelial ovarian cancer. Preliminary results of a randomized, multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 2007;25:5508 (abstr).
13. Biagi J.J., Oza A.M., Grimshaw R. et al. A phase II study of sunitinib in patients with recurrent epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal carcinoma. NCIC GTGIND 185. *J Clin Oncol* 2008;26:5522 (abstr).
14. Matei D., Sill M.W., DeGeest K., Bristow R.E. Phase II trial of sorafenib in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer. A Gynecologic Oncology group study. *J Clin Oncol* 2008;26:5537 (abstr).
15. Hirte H., Garcia A.A., Oza A.M. et al. A phase II of cediranib in recurrent or persistent ovarian, peritoneal or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(Suppl):5521 (abstr).
16. Matulonis U.A., Kornblith A., Bryan J. et al. Cediranib (AZD2171) is an active agent in recurrent epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2009;26(Suppl):5501 (abstr).
17. Friendlander K., Hancock K.C., Benigno B. et al. Pazopanib is active in women with advanced epithelial ovarian, fallopian tube and peritoneal cancers. Results of a phase II study. *ASCO* 2007; abstr 5561.
18. Garcia A.A., Schultheis A.M., Herte H. et al. Phase II clinical trial of bevacizumab and low-dose metronomic oral cyclophosphamide in recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(1):76–82.
19. Timothy A., Craig P., Stan B. Beyond chemotherapy: targeted therapies in ovarian cancer. *Nat Rev Cancer* 2009;9:167–81.
20. Shirey D.R., Kavanagh J.J., Gershenson D.M. Tamoxifen therapy of epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1985;66:575–8.
21. Gordon A.N., Finkler N., Edwards R.P. et al. Efficacy and safety of erlotinib HCl, an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced ovarian carcinoma. *J Gynecol Cancer* 2005;15:785–92.
22. Schilder R.J., Sill M.W., Chen X. et al. Phase II study of gefitinib in patients with relapsed or persistent ovarian or primary peritoneal carcinoma and evaluation of epidermal growth factor receptor mutations and immunohistochemical expression. A Gynecological Oncology Group study. *Clin Cancer Res* 2005;11:5539–48.
23. Bookman M.A., Darcy K.M., Clarke-Pearson D. et al. Evaluation of monoclonal humanized anti-Her-2 antibody, trastuzumab, in patients with recurrent or refractory ovarian or primary peritoneal carcinoma with overexpression of Her-2. *J Clin Oncol* 2003;21:283–90.
24. Micha J.P., Goldstein B.H., Rettenmaier M.A. et al. A phase II study of outpatient first-line paclitaxel, carboplatin, and bevacizumab for advanced-stage epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17(4):771–6.
25. Penson R., Dizon D., Cannistra S.A. et al. Phase II of carboplatin, paclitaxel, and bevacizumab with maintenance bevacizumab as first-line chemotherapy for advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(1):154–9.
26. Colombo N. Controversies in chemotherapy – what is standard treatment? *Eur J Cancer* 2003;1(6):107–14.
27. Burger R., Brady M.F., Bookman M.A. 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.
28. Guarneri V., Piacentini F., Barbieri E. et al. Achievements and unmet needs in the management of advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2010;10:1016.
29. Campos S., Humphreys D. Safety of bevacizumab in advanced ovarian cancer. *Clin Ovarian Cancer* 2009;2(1):31–7.