

## Клинический случай применения бевацизумаба у пациентки с метастатическим раком яичника

**М.Р. Оганян, О.В. Давиденко**

ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Минздрава Краснодарского края, Краснодар

**Контакты:** Мариэтта Рафаэловна Оганян [karurol@mail.ru](mailto:karurol@mail.ru)

*Высокая заболеваемость и смертность больных раком яичника (РЯ), короткий безрецидивный период, проводимые неоднократно последующие операции и курсы химиотерапии, а также невысокие показатели выживаемости обуславливают актуальность проблемы лечения данной патологии. В настоящее время наиболее эффективным режимом химиотерапии 1-й и 2-й линий III и IV стадий РЯ является комбинация платины с паклитакселом (гемцитабином) в сочетании с таргетным препаратом (бевацизумабом). Учитывая высокую эффективность данной комбинации, в целях улучшения результатов выживаемости необходимо дальнейшее изучение бевацизумаба в терапии метастатического РЯ в практике лечебных учреждений.*

**Ключевые слова:** метастатический рак яичников, ангиогенез, бевацизумаб

### Clinical case use bevacizumab for patient with metastatic ovarian cancer

**M.R. Oganyan, O.V. Davidenko**

Clinical Oncology Dispensary One, Ministry of Health of the Krasnodar Territory, Krasnodar

*High incidence and mortality rate for ovarian cancer patients, short-term survival until relapse, repeated following surgeries and chemotherapy, and also low survival rates make the problem of treatment of this pathology vital. Nowadays combination of platinum and paclitaxel (gemcitabine) in addition with targeted therapy (bevacizumab) is the most effective chemotherapy for first and second line of stages III and IV ovarians cancer. Considering high efficacy of these combinations aimed at the improving of the results of survival, further study of the use of bevacizumab in metastatic ovarian cancer therapy is necessary.*

**Key words:** metastatic ovarian cancer, angiogenesis, bevacizumab

#### Введение

Заболеваемость раком яичника (РЯ) занимает 5-е, а смертность — 4-е место в структуре онкологической заболеваемости у женщин, что делает проблему лечения данной патологии актуальной [1]. Стандартная схема лечения распространенного РЯ, включающая первичную оптимальную циторедуктивную операцию с последующей системной химиотерапией (6 циклов комбинации паклитаксела 175 мг/м<sup>2</sup> и карбоплатина АИС 5–6 каждые 3 нед), используемая в течение последних 15 лет, позволяет улучшить результаты (медиана безрецидивной выживаемости составляет 22 мес, общей выживаемости — 57 мес) [2–7]. После проведенной терапии у пациенток в разные сроки возникает прогрессирование болезни, что затрудняет выбор повторного режима терапии, так как эффективность даже повторного применения препаратов платины при платиночувствительном рецидивирующем РЯ составляет не более 25–30 % [8, 9]. Ангиогенез является одним из ключевых звеньев процесса метастазирования РЯ [10–16]. Два крупных рандомизированных исследования (GOG 218 и ICON7) показали, что добавление бевацизумаба (авастина — рекомбинантного гуманизированного моноклонального антитела, блокирующего фактор роста эндотелия сосудов (VEGF))

в дозе 7,5 мг/кг (ICON7) или 15 мг/кг (GOG 218) в комбинации с химиотерапией (паклитаксел + карбоплатин) и последующим приемом бевацизумаба в течение 12 и 15 мес соответственно приводит к значительным положительным результатам лечения. В исследовании GOG 218 медиана времени до прогрессирования (МВДП) составила 14,1 мес, медиана продолжительности жизни (МПЖ) — 39,7 мес, а в исследовании ICON7 — 15,9 и 36,6 мес соответственно (пациентки с III и IV стадиями) [17–19]. Результаты исследований показали, что применение бевацизумаба в 1-й линии у пациенток с распространенным РЯ повышает 5-летнюю выживаемость с 30 до 50 % [20]. Доказана эффективность бевацизумаба и во 2-й линии терапии. Так, в исследовании GOG 170D у 62 пациенток с рецидивом РЯ была проведена терапия бевацизумабом в дозе 15 мг/кг, внутривенная инфузия каждые 3 нед [21]. МВДП составила 4,7 мес, в 21 % случаев наблюдался частичный ответ опухоли.

В другом исследовании II фазы пациентки ( $n = 70$ ) получали бевацизумаб в дозе 10 мг/кг 1 раз в 2 нед и метронормную терапию циклофосфамидом (50 мг внутрь ежедневно) при метастатическом РЯ, резистентном к предыдущей терапии (препаратами платины и паклитаксела) [22]. Частичный ответ наблюдался

у 17 (24 %) пациенток, у 44 (63 %) больных выявлена стабилизация процесса. МВДП составила 7,2 мес, медиана общей выживаемости — 16,9 мес. Профиль токсичности в данном исследовании был аналогичным с исследованием GOG 170D.

К. F. McGonigle et al. провели исследование II фазы, в котором участвовали 22 пациентки с платино-рефрактерным РЯ [23]. Пациентки еженедельно получали топотекан в дозе 4 мг/м<sup>2</sup> (в 1-й, 8-й и 15-й дни 28-дневного цикла) и бевацизумаб в дозе 10 мг/кг 1 раз в 2 нед. В результате в 22 % случаев отмечена частичная регрессия и в 28 % — стабилизация.

В рандомизированном исследовании III фазы OCEANS было показано, что добавление бевацизумаба к химиотерапии и дальнейшее его применение в монорежиме значительно повышает МВДП [24]. В исследовании были включены пациентки ( $n = 484$ ) с рецидивом РЯ после проведенной платиносодержащей химиотерапии и чувствительные к ней. Пациентки были рандомизированы в 2 группы: 1) комбинация гемцитабина и карбоплатина в стандартных дозах совместно с бевацизумабом (15 мг/кг); 2) плацебо каждые 3 нед (6–10 циклов). После окончания химиотерапии пациентки получали бевацизумаб (или плацебо) до прогрессии. Общий ответ в этих группах составил 78,5 и 57,4 % ( $p < 0,0001$ ) соответственно. Медиана длительности ремиссии отмечена в течение 10,4 и 7,4 мес соответственно (HR = 0,534; 95 % доверительный интервал 0,408–0,698). МВДП у пациенток в группе бевацизумаба была больше, чем в группе плацебо (12,4 мес против 8,4 мес). Уровень нейтропении, в том числе фебрильной, был одинаков в обеих группах. Артериальная гипертензия III степени наблюдалась в группе бевацизумаба (17,4 %) и в группе плацебо (< 1 %), протеинурия в 8,5 % и < 1 % соответственно. Две пациентки группы бевацизумаба были исключены из исследования по причине перфорации кишечника.

Таким образом, результаты данных исследований показали, что терапия бевацизумабом как в монорежиме, так и в комбинации с химиотерапией является эффективной. И в настоящее время применение бевацизумаба с платиносодержащей химиотерапией является стандартом в 1-й и 2-й линиях противоопухолевой лекарственной терапии местно-распространенного и метастатического РЯ.

Учитывая высокую эффективность, необходимо дальнейшее изучение применения бевацизумаба не только в 1-й и 2-й линиях терапии метастатического РЯ, но и в последующем лечении, что позволит улучшить результаты терапии.

Представляем вниманию клинический случай применения бевацизумаба и платиносодержащей химиотерапии у пациентки с метастатическим платиночувствительным РЯ, ранее получившей 6 режимов химиотерапии.

**Большая Б.**, 64 года. Диагноз: РЯ, III стадия, рТЗсNxM0, канцероматоз брюшной полости после хирургического лечения и 6 линий химиотерапии, антиэстрогенной терапии, прогрессирование процесса — метастазы перитонеальные в левом легком и лимфатических узлах (ЛУ) средостения. Гипертоническая болезнь II степени.

Болеет с декабря 2002 г., когда появились боли внизу живота и асцит. 08.01.03 больная госпитализирована в Краевую клиническую больницу с диагнозом: РЯ III стадии, канцероматоз брюшной полости, асцит. 09.01.2003 проведена операция: лапаротомия, экстирпация матки с придатками и большого сальника.

Гистологическое заключение (правые и левые придатки): серозная папиллярная цистаденокарцинома (умеренно и низкодифференцированная). На серозе трубы микрометастаз рака. В сальнике метастаз низкодифференцированного рака, маркер СА-125 от 21.01.03 — 3154 Ед/мл. С 27.01.03 по 20.05.03 проведено 6 курсов химиотерапии 1-й линии (цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup> и циклофосфан 600 мг/м<sup>2</sup>, 1-й день каждые 3 нед). СА-125 от 28.05.03 — 5,8 Ед/мл. Длительность ремиссии 39 мес. В сентябре 2006 г. отмечено повышение уровня СА-125 до 333 Ед/мл. Проведено ультразвуковое исследование малого таза (08.09.06): выше культи влагалища определяется конгломератное образование в культе большого сальника 49 × 56 мм с неровными контурами, метастазы в брюшную полость. 18.09.06 больной проведена операция: лапаротомия, удаление опухолевых имплантов, резекция культи большого сальника, адгезиолизис. Гистологическое заключение: метастаз низкодифференцированной серозной папиллярной аденокарциномы в брюшину. С 18.10.06 по 05.02.07 пациентке проведено 6 курсов химиотерапии 2-й линии (наклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> + карбоплатин АИС 6, 1-й день 1 раз в 3 нед), маркер СА-125 от 13.02.07 — 26,3 Ед/мл (в пределах нормы). Длительность ремиссии составила 15 мес. В феврале 2008 г. отмечено повышение маркера СА-125 до 133,9 Ед/мл. В марте 2008 г. выявлен рецидив в культе влагалища, метастазы в брюшину; 20.03.08 проведена операция: удаление опухолевых имплантов. Гистологическое заключение: метастаз серозной папиллярной аденокарциномы в брыжейку толстой кишки с прорастанием стенки кишки вплоть до подслизистого слоя, раковые эмболы в сосудах серозной оболочки тонкой кишки и червеобразного отростка, метастаз серозной папиллярной аденокарциномы в культу большого сальника. С 06.05.08 по 10.10.08 проведено 6 курсов химиотерапии 3-й линии по схеме: келикс 30 мг/м<sup>2</sup> и циклофосфан 600 мг/м<sup>2</sup>; СА-125 от 25.09.08 — 6,5 Ед/мл. Ремиссия наблюдалась в течение 13 мес. В ноябре 2009 г. появился одиночный метастаз в левом легком, СА-125 от 16.12.09 — 55,2 Ед/мл. С 24.12.09 по 12.05.10 пациентке проведено 6 курсов монокимиотерапии 4-й линии: этопозид 100 мг/м<sup>2</sup> в 1–5-й дни с интервалом 3 нед. От-

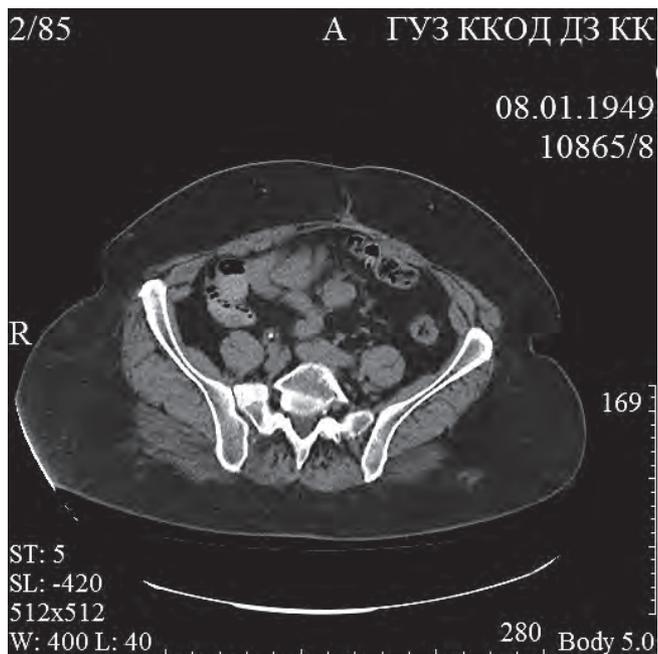


Рис. 1. Метастазы в малый таз до начала терапии авастинном

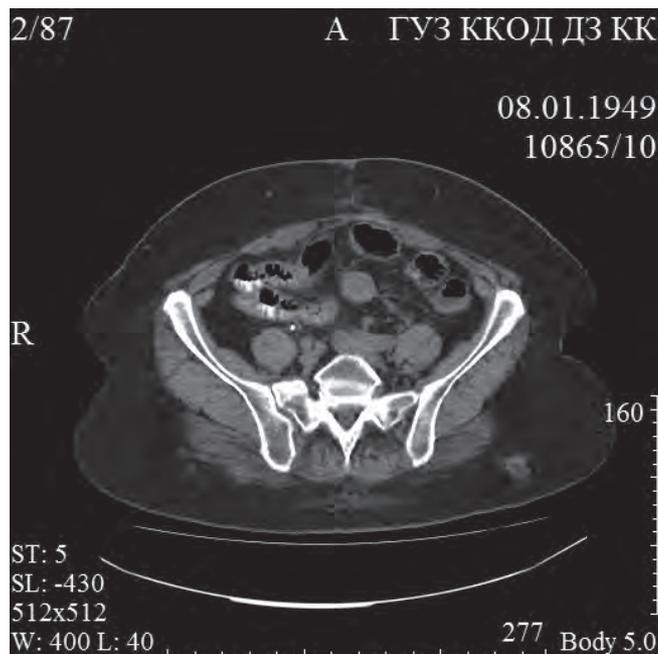


Рис. 3. Метастазы в малый таз после 6 курсов терапии авастинном

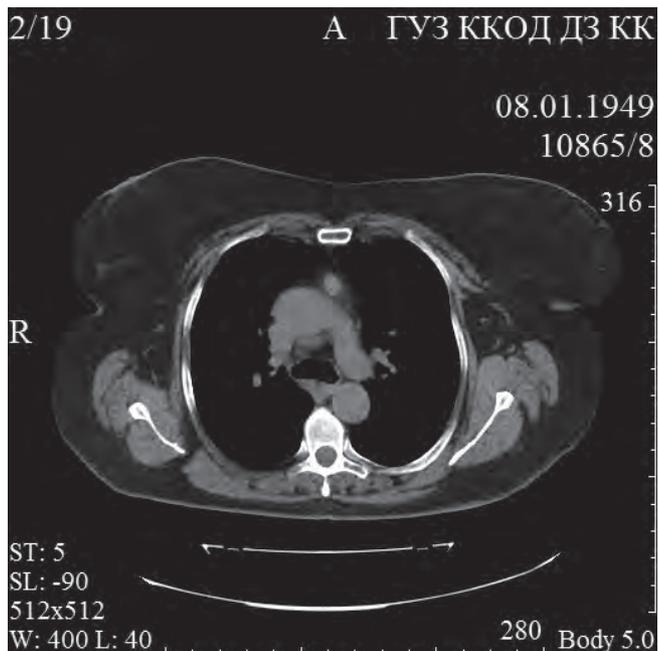


Рис. 2. Метастазы в ЛУ средостения до начала терапии авастинном

мечалась нормализация маркера СА-125 (20.05.09) – 3,58 Ед/мл. Компьютерная томография (КТ) от 26.05.10: стабильный метастаз в левом легком. Длительность безрецидивного периода 11 мес. КТ от 19.04.11 – прогрессирование опухолевого процесса, метастаз в брюшину. С 21.04.11 по 27.09.11 проведено 6 курсов химиотерапии 5-й линии по схеме: маверекс 25 мг/м<sup>2</sup> + цисплатин 40 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 8-й дни каждые 4 нед. КТ от 14.10.11 – уменьшение размеров метастатических очагов в брюшине (частичный ответ). Длительность ремиссии – 6 мес. В феврале 2012 г. на КТ

выявлено увеличение размеров метастаза в брыжеечной клетчатке гипогастральной области с 1,4 до 2,6 см, появление метастаза в ЛУ средостения до 1,5 см в диаметре кпереди от восходящей аорты; СА-125 – 71,5 Ед/мл. С 23.03.12 по 07.08.12 больная получила 8 курсов химиотерапии 6-й линии по схеме: циклофосфан 600 мг/м<sup>2</sup>, метотрексат 40 мг/м<sup>2</sup>, 5-фторурацил 600 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день каждые 3 нед). Контрольная КТ 22.08.12 – стабильные в динамике перитонеальные метастазы 2,6 см в диаметре. Легкие в полном объеме. В S10 левого легкого определяется очаговое образование 0,5 см в диаметре. В клетчатке переднего средостения определяются увеличенные ЛУ до 1,3 см в диаметре, маркер СА-125 – 10,5 Ед/мл (в норме). В сентябре 2012 г. отмечается повышение уровня маркера СА-125 до 45,7 Ед/мл; положительные рецепторы эстрогенов и прогестерона, HER-2/неи (1+), Ki-67 – 35%. Больная принимала тамоксифен 20 мг внутрь ежедневно в течение 7 мес. Эффект лечения – стабилизация процесса. Из токсических явлений во время приема тамоксифена отмечалась сухость кожи I степени. На КТ от 08.04.13 выявлены отрицательная динамика перитонеальных метастазов (до 3,8 см), очаговое образование в левом легком и увеличение ЛУ в переднем средостении до прежних размеров – прогрессирование процесса (рис. 1, 2). СА-125 от 08.04.13 – 78,6 Ед/мл. Больной проведено 6 курсов химиотерапии: карбоплатин АИС 6 и циклофосфан 600 мг/м<sup>2</sup>, 1 раз в 3 нед совместно с бевацизумабом 15 мг/кг 1 раз в 3 нед, в дальнейшем продолжение терапии бевацизумабом в том же режиме. У пациентки не наблюдалось токсичности III–IV степени. КТ после 3-го курса от 15.06.13 – прежние размеры перитонеальных метастазов, очагового образования в левом легком

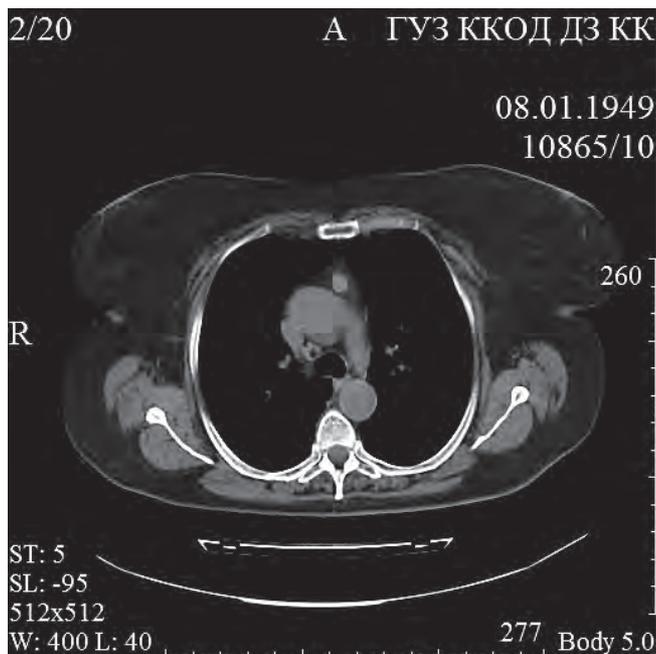


Рис. 4. Метастазы в ЛУ средостения после 6 курсов терапии авастинном

и ЛУ в переднем средостении; СА-125 – 48,3 Ед/мл. Эффект лечения – стабилизация процесса. После 6-го курса у пациентки на КТ от 15.08.13 наблюдались уменьшение размеров перитонеальных метастазов (2,7 см), очаговое образование в левом легком и ЛУ в переднем средостении прежних размеров, СА-125 – 40,8 Ед/мл (стабилизация процесса). 21.11.13 проведена КТ – сохраняются прежние размеры перитонеальных метастазов (2,7 см), очагового образования в левом легком и ЛУ в переднем средостении (рис. 3, 4) – стабилизация процесса; СА-125 – 40,8 Ед/мл сохраняется в течение 9 мес.

### Заключение

Таким образом, применение бевацизумаба с платиносодержащей химиотерапией у пациенток с метастатическим РЯ, которые получили ранее неоднократные режимы химиотерапии, эффективно и малотоксично, способствует увеличению продолжительности жизни. Необходимо дальнейшее изучение бевацизумаба с различными режимами химиотерапии и внедрение в практику лечебных учреждений Российской Федерации.

## ЛИТЕРАТУРА

- Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. Cancer statistics, 2008. CA Cancer J Clin 2008;58(2):71–96.
- National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Ovarian Cancer 2013.
- du Bois A., Quinn M., Thigpen T. et al. 2004 consensus statements on the management of ovarian cancer: final document of the 3<sup>rd</sup> International Gynecologic Cancer Intergroup Ovarian Cancer Consensus Conference (GCI G OCCC 2004). Ann Oncol 2005; 16 Suppl 8:viii7–12.
- Ozols R.F., Bundy B.N., Greer B.E. et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol 2003;21(17):3194–200.
- du Bois A., Lück H.J., Meier W. et al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. J Natl Cancer Inst 2003;95(17):1320–9.
- Harries M., Gore M. Part I: chemotherapy for epithelial ovarian cancer—treatment at first diagnosis. Lancet Oncol 2002;3(9):529–36.
- Piccart M.J., Bertelsen K., James K. et al. Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results. J Natl Cancer Inst 2000;92(9):699–708.
- Ledermann J.A., Raja F. Management strategies for partially platinum-sensitive ovarian cancer. Am J Cancer 2006;5:341–54.
- Bookman M.A. Developmental chemotherapy and management of recurrent ovarian cancer. J Clin Oncol 2003; 21(10 Suppl):149s–67s.
- Sullivan D.C., Bicknell R. New molecular pathways in angiogenesis. Br J Cancer 2003;89(2):228–31.
- Spannuth W.A., Sood A.K., Coleman R.L. Angiogenesis as a strategic target for ovarian cancer therapy. Nat Clin Pract Oncol 2008;5(4):194–204.
- Hartenbach E.M., Olson T.A., Goswitz J.J. et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) expression and survival in human epithelial ovarian carcinomas. Cancer Lett 1997;121(2):169–75.
- Burger R.A. Overview of anti-angiogenic agents in development for ovarian cancer. Gynecol Oncol 2011;121(1):230–8.
- Kumaran G.C., Jayson G.C., Clamp A.R. Antiangiogenic drugs in ovarian cancer. Br J Cancer 2009;100(1):1–7.
- Teoh D.G., Secord A.A. Antiangiogenic therapies in epithelial ovarian cancer. Cancer Control 2011;18(1):31–43.
- Kabbinavar F.F., Wong J.T., Ayala R.E. et al. The effect of antibody to vascular endothelial growth factor and cisplatin on the growth of lung tumors in nude mice [abstract]. Proc Am Assoc Cancer Res 1995;36:488.
- Perren T., Swartz A.M., Pfisterer J. et al. ICON7: A phase III randomised Gynaecologic Cancer Intergroup Trial of concurrent bevacizumab and chemotherapy followed by maintenance bevacizumab, versus chemotherapy alone in women with newly diagnosed epithelial ovarian (EOC), primary peritoneal (PPC) or fallopian tube cancer (FTC). Ann Oncol 2010;21(Suppl 8): abstr LBA4.
- Burger R.A., Brady M.F., Bookman M.A. et al. Phase III trial of bevacizumab (BEV) in the primary treatment of advanced epithelial ovarian cancer (EOC), primary peritoneal cancer (PPC), or fallopian tube cancer (FTC): A Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol 2010;28(suppl):abstr LBA1.
- Burger R.A., Brady M.F., Rhee J. et al. Independent radiologic review of the Gynecologic Oncology Group study 0218, a phase III trial of bevacizumab in the primary treatment of advanced epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. J Gynecol Oncol 2013;131(1): 21–6.
- Penson R.T., Dizon D.S., Cannistra S.A. et al. Phase II study of carboplatin, paclitaxel, and bevacizumab with maintenance bevacizumab as first-line chemotherapy for advanced mullerian tumors. J Clin Oncol 2010;28:154–9.
- Burger R.A., Sill M.W., Monk B.J. et al. Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer

or primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2007;25(33):5165–71.

22. Garcia A.A., Hirte H., Fleming G. et al. Phase II clinical trial of bevacizumab and low-dose metronomic oral cyclophosphamide in recurrent ovarian cancer: a trial of the California, Chicago, and Princess Margaret

Hospital phase II consortia. *J Clin Oncol* 2008;26(1):76–82.

23. McGonigle K.F., Muntz H.G., Vuky J. et al. Phase II prospective study of weekly topotecan and bevacizumab in platinum-resistant ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer (OV). *J Clin Oncol* 2008;26 (15 Suppl):abstr 5551.

24. Aghajanian C., Blank S.V., Goff B.A. 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* 2012;30(17):2039–45.