

## Совместный опыт применения бевацизумаба (Авегра®) в лечении онкогинекологических больных

А.Г. Кедрова<sup>1,2</sup>, С.Э. Красильников<sup>3</sup>, Д.С. Огай<sup>4</sup>, Т.А. Максименко<sup>5</sup>, В.И. Вознесенский<sup>6</sup>,  
А.И. Беришвили<sup>2</sup>, Т.А. Греян<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Отделение онкологии ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России» (ФНКЦ ФМБА России);

Россия, 115682 Москва, Ореховый бульвар, 28;

<sup>2</sup>Кафедра акушерства и гинекологии Академии послепломного образования ФНКЦ ФМБА России;

Россия, 125371 Москва, Волоколамское шоссе, 91;

<sup>3</sup>Институт онкологии и нейрохирургии ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России;

Россия, 630055 Новосибирск, ул. Речуновская, 15;

<sup>4</sup>Онкологическое (гинекологическое) отделение № 4 ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер»;

Россия, 143900 Балашиха, ул. Карбышева, 6;

<sup>5</sup>Отделение онкогинекологии КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер «Надежда»;

Россия, 656045 Барнаул, Змеиногорский тракт, 110к;

<sup>6</sup>Отделение онкогинекологии ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнева Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 105077 Москва, 11-я Парковая ул., 32

**Контакты:** Анна Генриховна Кедрова [kedrova.anna@gmail.com](mailto:kedrova.anna@gmail.com)

Опухоли женской репродуктивной системы входят в пятерку самых распространенных онкологических заболеваний у женщин во всем мире, и до 60 % таких больных требуют лекарственной терапии для снижения риска рецидивов болезни. В настоящее время дополнительной опцией лечения для усиления терапии пациенток с распространенными стадиями опухолей женской репродуктивной системы является ингибитор фактора роста эндотелия сосудов бевацизумаб. С целью изучения эффективности и безопасности российского биоаналога бевацизумаба Авегра® мы обобщили опыт применения препарата в 5 специализированных лечебных учреждениях при лечении 178 больных с опухолями женской репродуктивной системы. Анализ побочных эффектов, проведенный на 1074 курсах лечения, показал, что применение российского биоаналога бевацизумаба Авегра® безопасно. Полученные клинические эффекты сопоставимы при применении референтного препарата.

**Ключевые слова:** опухоли женской репродуктивной системы, ингибитор фактора роста эндотелия сосудов, бевацизумаб, Авегра

**Для цитирования:** Кедрова А.Г., Красильников С.Э., Огай Д.С. и др. Совместный опыт применения бевацизумаба (Авегра®) в лечении онкогинекологических больных. Опухоли женской репродуктивной системы 2020;16(4):84–90.

DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-4-84-90



### Bevacizumab (Avegra®) for the treatment of gynecological cancers: joint experience of several centers

A.G. Kedrova<sup>1,2</sup>, S.E. Krasilnikov<sup>3</sup>, D.S. Ogay<sup>4</sup>, T.A. Maksimenko<sup>5</sup>, V.I. Voznesenskiy<sup>6</sup>, A.I. Berishvili<sup>2</sup>, T.A. Greyan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Oncology, Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies, Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation; 28 Orekhoviy Bulvar, Moscow 115682, Russia;

<sup>2</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Academy of Postgraduate Education, Federal Research and Clinical Center, Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation; 91 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125371, Russia;

<sup>3</sup>Institute of Oncology and Neurosurgery, E.N. Meshalkin National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia; 15 Rechkunovskaya St., Novosibirsk 630055, Russia;

<sup>4</sup>Department of Oncology (Gynecology) No. 4, Moscow Regional Oncology Dispensary; 6 Karbysheva St., Balashikha 143900, Russia;

<sup>5</sup>Department of Gynecologic Oncology, Altai Regional Oncology Dispensary "Nadezhda";

110k Zmeinogorskiy Trakt, Barnaul 656045, Russia;

<sup>6</sup>Department of Gynecologic Oncology, D.D. Pletnev City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; 32 11-ya Parkovaya St., Moscow 105077, Russia

Tumors of the female reproductive system are among the five most common cancers in women worldwide. Up to 60 % of these patients require chemotherapy to reduce the risk of recurrence. Currently, an additional treatment option is available for patients with advanced cancers of the female reproductive system, namely vascular endothelial growth factor inhibitor bevacizumab. To assess the efficacy and safety of Avegra®, Russian generic of bevacizumab, we summarized the experience of 5 specialized healthcare institutions that used it for the treatment of 178 patients with tumors of the female reproductive system. The analysis of side effects in 1,074 treatment cycles demonstrated that Avegra® had a good safety profile. Clinical effects of Avegra® were similar to those of the original drug.

**Key words:** tumors of the female reproductive system, vascular endothelial growth factor inhibitor, bevacizumab, Avegra

**For citation:** Kedrova A.G., Krasilnikov S.E., Ogay D.S. et al. Bevacizumab (Avegra®) for the treatment of gynecological cancers: joint experience of several centers. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2020;16(4):84–90. (In Russ.).

## Введение

Высокая заболеваемость, часто скрытое, бессимптомное развитие злокачественных опухолей женской репродуктивной системы (ОЖРС) и не всегда адекватная терапия в 1-й линии обуславливают частое развитие рецидивов опухолей. В связи с этим существует необходимость усиления 1-й линии лечения за счет добавления таргетных препаратов с последующей консолидирующей терапией, обязательного применения ингибиторов неоангиогенеза при подборе 2–3-й линий химиотерапии (табл. 1). Огромную роль в прогрессировании ОЖРС играет активация фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF), инициирующего сигнальный путь через внутриклеточные тирозинкиназы [1].

Учитывая, что ОЖРС входят в пятерку самых распространенных онкологических заболеваний у женщин во всем мире [2], в настоящей статье мы рассмотрим коллективный опыт применения бевацизумаба (Авегра®) в схемах лечения больных раком яичников, тела и шейки матки.

Повышенная экспрессия рецептора VEGF при злокачественных ОЖРС связана с плохим прогнозом. Международный опыт добавления к стандартной химиотерапии бевацизумаба показал значительное улучшение результатов лечения. Например, в исследовании III фазы OCEANS у женщин с платиночувствительным рецидивом рака яичников, получавших комбинацию бевацизумаба с химиотерапией, отмечено снижение риска прогрессирования на 52 % (отношение рисков (ОР) 0,48;  $p < 0,0001$ ) по сравнению с женщинами, получавшими только химиотерапию [3]. В III фазе исследования GOG-0213 было показано, что добавление бевацизумаба к химиотерапии дает преимущество в 5 мес по общей выживаемости у пациенток с платиночувствительным рецидивом рака яичников по сравнению с одной химиотерапией паклитакселом и карбоплатином (медиана общей выживаемости 42,6 мес против 37,3 мес; ОР 0,84; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,69–1,01 и ОР 0,82; 95 % ДИ 0,68–0,996) [4]. Многообещающие результаты получены при лечении больных с рецидивом рака эндометрия, так, у пациенток, получавших бевацизумаб, наблюдалось значительное увеличение показателя контроля над заболеванием в течение 6 мес (70,4 % против 90,7 %) [5]. При раке шейки матки химиотерапия с добавлением бевацизумаба была ассоциирована с более длительной общей выживаемостью

по сравнению с одной химиотерапией: 17 мес против 13,3 мес (ОР 0,77; 95 % ДИ 0,62–0,95) [6]. Также впечатляющие результаты были продемонстрированы в исследовании SECILIA при рецидивирующем (56 %) и прогрессирующем (44 %) раке шейки матки у 150 пациенток при применении схемы бевацизумаб 15 мг/кг + паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> + карбоплатин АУС 5. Частота объективного ответа составила 61 % (95 % ДИ 52–69 %), медиана выживаемости без прогрессирования – 10,9 (10,1–13,7) мес [7].

Таким образом, в настоящее время дополнительной опцией лечения больных с распространенными стадиями ОЖРС является ингибитор VEGF бевацизумаб – эффективный лекарственный препарат, увеличивающий общую и безрецидивную выживаемость в группе пациенток высокого риска. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) одобрило бевацизумаб в комбинации с химиотерапией с последующим поддерживающим режимом у женщин с распространенным раком яичников и шейки матки. С 2015 г. был зарегистрирован биоаналог бевацизумаба – препарат Авегра®, выпускаемый российской биофармацевтической компанией BIOCAD. Биоаналоги, или биосимиляры – это варианты существующих биологических лекарственных препаратов, для которых уже истек срок исключительного права на продажу, имеющие доказанные характеристики качества, эффективности и безопасности, сопоставимые с оригинальными референтными лекарственными препаратами. При разработке биоаналогов используются новейшие аналитические и биотехнологические методы, включая те, которые не были доступны при регистрации референтного препарата. Биосимиляры открывают возможность более широкого доступа к приемлемому по цене лечению, обязательно проходя все стадии клинических исследований. В целом, биосимиляры проходят намного больше исследований по безопасности и соответствию, чем дженерики, для гарантии того, что на безопасность или эффективность не окажут влияния незначительные изменения. С целью изучения эффективности и безопасности препарата Авегра® по сравнению с препаратом Авастин было проведено международное многоцентровое двойное слепое рандомизированное клиническое исследование, в рамках которого бевацизумаб применялся в сочетании с паклитакселом и карбоплатином в качестве терапии 1-й линии у пациентов с распространенным

**Таблица 1.** Применение ингибиторов неоангиогенеза в лечении злокачественных опухолей женской репродуктивной системы  
**Table 1.** Angiogenesis inhibitors in the treatment of malignant tumors of the female reproductive system

Мишень Target	Препарат Drug	Год утверждения FDA Year of FDA approval	Показания Indications	Режим введения Administration regimen
VEGF <sub>i</sub>	Бевацизумаб Bevacizumab	2014	Рецидивы и прогрессирование рака шейки матки Recurrent and progressive cervical cancer	15 мг/кг внутривенно 1 раз в 21 день с химиотерапией 15 mg/kg intravenously once every 21 days with chemotherapy
		2014	Платинорезистентные рецидивы рака яичников после 2 линий химио- терапии Platinum-resistant recurrent ovarian cancer after first- and second-line therapy	10 мг/кг внутривенно 1 раз в 14 дней с химиотерапией 10 mg/kg intravenously once every 14 days with chemotherapy
		2014	Метастатический или рецидивирую- щий рак шейки матки Metastatic or recurrent cervical cancer	15 мг/кг внутривенно 1 раз в 21 день с химиотерапией 15 mg/kg intravenously once every 21 days with chemotherapy
		2016	Платиночувствительные рецидивы рака яичников Platinum-sensitive recurrent ovarian cancer	15 мг/кг внутривенно 1 раз в 21 день с химиотерапией с про- должением в поддерживающем монорежиме 15 mg/kg intravenously once every 21 days with chemotherapy followed by supportive monotherapy
		2018	Распространенные стадии рака яични- ков (стадии III–IV по классификации FIGO) в 1-й линии химиотерапии Advanced ovarian cancer (FIGO stage III/IV) as first-line therapy	15 мг/кг внутривенно 1 раз в 21 день с химиотерапией с про- должением в поддерживающем монорежиме 15 mg/kg intravenously once every 21 days with chemotherapy followed by supportive monotherapy
		2018 (нужны дополнительные исследования*) 2018 (further studies are needed*)	Метастатический или рецидивирую- щий рак эндометрия Metastatic or recurrent endometrial cancer	15 мг/кг внутривенно 1 раз в 21 день с химиотерапией с про- должением в поддерживающем монорежиме 15 mg/kg intravenously once every 21 days with chemotherapy followed by supportive monotherapy
		2020	Распространенные стадии рака яични- ков (стадии III–IV по классификации FIGO) в 1-й линии химиотерапии с частичным или полным ответом на препараты платины; пациентки с мутациями в генах <i>BRCA1</i> или <i>BRCA2</i> Advanced ovarian cancer (FIGO stage III/IV) as first-line therapy with partial or complete response to platinum drugs; patients with mutations in the <i>BRCA1</i> or <i>BRCA2</i> genes	Поддерживающая терапия бевацизумабом в сочетании с олапарибом Supportive therapy with bevacizumab in combination with olaparib

\*Антиангиогенные агенты (бевацизумаб) продемонстрировали активность, но надежные доказательства пользы неубе-  
дительны из-за ограниченного размера выборки испытаний, что предполагает дальнейшие исследования [8].

**Примечание.** FDA — Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США.

\*Antiangiogenic agents (bevacizumab) have demonstrated activity, but no reliable evidence supporting their benefit due to the limited sample size, which suggests the need for further studies [8].

Note. FDA — Food and Drug Administration (USA).

неоперабельным или метастатическим немелкоклеточным раком легкого. Сейчас препарат разрешен к применению в комбинации с химиотерапией при лечении метастатического колоректального рака, местно-рецидивирующего или метастатического рака молочной железы, распространенного неоперабельного, метастатического или рецидивирующего неплоскоклеточного немелкоклеточного рака легкого, распространенного и/или метастатического почечно-клеточного рака, глиобластомы, рака яичников в 1-й и последующих линиях терапии, персистирующего или рецидивирующего метастатического рака шейки матки.

### Материалы и методы

Нами ретроспективно проанализирован опыт применения препарата Авегра® в 5 специализированных лечебных учреждениях России при лечении 178 больных с ОЖРС. Все пациентки получали лечение в 2018–2020 гг. Характеристика пациенток представлена в табл. 2. Как видно из таблицы, препарат Авегра® применялся в лечении больных с распространенным раком яичников в 1-й линии терапии у 84 пациенток, из них 16 (19 %) продолжили лечение в поддерживающем режиме после достижения полной клинической ремиссии. Все эти пациентки были прооперированы: 26 больных – на 1-м этапе, 58 пациенток – после 3–4 курсов неoadъювантной химиотерапии. Остаточная опухоль, оцененная по протоколам операций, у всех больных не превышала 1–2 см. Всего для этих пациенток проанализировано 582 курса химиотерапии по схеме Авегра® 15 мг/кг внутривенно (в/в) + паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> в/в 3 ч + карбоплатин АUC 5 в/в, каждые 3 нед. Гистологический тип опухоли у 72 (85,7 %) больных определен как серозная аденокарцинома высокой степени злокачественности (high-grade serous ovarian cancer, HGSOC), у 8 (9,5 %) – как эндометриодная аденокарцинома (G<sub>2</sub>) и у 4 (4,7 %) пациенток – как светлоклеточная аденокарцинома яичников.

Группу из 52 больных с рецидивными опухолями яичников для оценки клинического эффекта мы разделили на подгруппу платиночувствительных рецидивов (37 пациенток) – когда предыдущая химиотерапия была более 10–12 мес назад, и подгруппу платинорезистентных рецидивов (15 пациенток). Схема лечения была стандартной: Авегра® 15 мг/кг в/в в сочетании с паклитакселом 175 мг/м<sup>2</sup> и карбоплатином АUC 5. У 15 пациенток прогрессирование рака яичников развивалось в ближайшее время после лечения препаратами платины, однако ранее они не получали бевацизумаб, и схема лечения включала Авегру® 10 мг/кг в сочетании с топотеканом 1,4 мг/м<sup>2</sup> в 1, 8 и 15-й дни. Гистологический тип рецидивных опухолей яичников во всех случаях соответствовал HGSOC.

Пациентки с метастатическим раком шейки матки ( $n = 23$ ) получали курсы химиотерапии по схеме Авегра® 15 мг/кг в/в в сочетании с паклитакселом 175 мг/м<sup>2</sup>

и карбоплатином АUC 5. Одиннадцать пациенток после прогрессирования и химиолучевого лечения получали комбинацию Авегры® 15 мг/кг с топотеканом 0,75 мг/м<sup>2</sup> в 1–3-й дни и паклитакселом 175 мг/м<sup>2</sup>. Это была наиболее неблагоприятная группа по риску прогрессирования. Гистологическим типом рака шейки матки в большинстве случаев (31 (91,1 %)) был плоскоклеточный рак, у 3 больных диагностирована аденокарцинома (G<sub>3</sub>).

Также мы включили в анализ 8 историй болезни пациенток с метастатическим раком тела матки, во всех случаях у этих пациенток отмечались поражения эндометрия, метастатически измененные яичники и большой сальник, что затрудняло определение морфологически точной нозологии первичного очага. Согласно гистологическому заключению опухоль классифицировали как аденокарциному тела матки (G<sub>3</sub>). Пациентки получали 1-ю линию терапии по стандартной схеме: Авегра® 15 мг/кг в/в в сочетании с паклитакселом 175 мг/м<sup>2</sup> и карбоплатином АUC 5. Эффективность лечения оценивали по критериям RESIST 1.1 на основании информации, внесенной в историю болезни, данных компьютерной томографии, промежуточных результатов ультразвукового исследования, уровня маркеров СА-125, HE4.

### Результаты

Несмотря на то, что группы для ретроспективного анализа были весьма разнородны, нам удалось проанализировать переносимость лечения по числу побочных явлений, отмеченных в истории болезни, соблюдению интервалов лечения и числу проведенных курсов. Необходимо отметить, что ни одна больная не прекратила лечение по причине плохой переносимости. Все пациентки получили планируемые курсы терапии. Одним из самых частых побочных явлений, отмечаемых в историях болезни, была краткосрочная артериальная гипертензия II степени тяжести (систолическое артериальное давление 140–159 мм рт. ст. или диастолическое артериальное давление 90–99 мм рт. ст.), которая купировалась гипотензивными препаратами и не требовала отмены лечения. В целом, артериальная гипертензия отмечалась в 335 циклах терапии, что составило 31,2 %. Гематологическая токсичность I–II степени тяжести зафиксирована в 178 курсах лечения и не превышала 16,5 %, стимуляторы лейкопоэза применялись в 73 (6,8 %) курсах терапии. Нежелательные явления III–IV степени не зарегистрированы. Тромбозов и тромбоэмболических осложнений не зафиксировано. У 1 пациентки с раком шейки матки возник ректовагинальный свищ. Общий анализ всех побочных явлений показал, что перед назначением схемы с бевацизумабом пациентки должны быть обследованы, в случае необходимости им должна быть подобрана гипотензивная терапия в адекватных дозах.

Таблица 2. Характеристика пациенток, включенных в анализ

Table 2. Characteristics of patients included in the analysis

Показатель Parameter	Распространенный первичный рак яичников Primary advanced ovarian cancer	Рецидив рака яичников Recurrent ovarian cancer	Рак шейки матки Cervical cancer	Метастатический рак эндометрия Metastatic endometrial cancer
Число пациенток Number of patients	84	52 (37 платиночувствительных и 15 платинорезистентных) 52 (37 platinum-sensitive and 15 platinum-resistant)	34	8
Линии химиотерапии Lines of chemotherapy	Первая линия: бевацизумаб (Авегра®) 15 мг/кг внутривенно + паклитаксел 175 мг/м <sup>2</sup> внутривенно 3 ч + карбоплатин АUC 5 внутривенно, каждые 3 нед в течение 6–8 циклов First-line therapy: bevacizumab (Avegra®) 15 mg/kg intravenously + paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> intravenously over 3 h + carboplatin AUC 5 intravenously once every 3 weeks for 6–8 cycles	Вторая линия – 42 пациентки, 3–4-я линии – 11 пациенток Second-line therapy: 42 patients; third- and fourth-line therapy: 11 patients	23 больных – первая линия химиотерапии: бевацизумаб (Авегра®) 15 мг/кг внутривенно + паклитаксел 175 мг/м <sup>2</sup> внутривенно 3 ч + карбоплатин АUC 5 внутривенно, 1 раз в 3 нед; 11 больных – 2 линии химиотерапии после лучевой терапии 23 patients received first-line therapy: bevacizumab (Avegra®) 15 mg/kg intravenously + paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> intravenously over 3 h + carboplatin AUC 5 intravenously once every 3 weeks; 11 patients received two lines of chemotherapy after radiotherapy	Бевацизумаб (Авегра®) 15 мг/кг внутривенно + паклитаксел 175 мг/м <sup>2</sup> внутривенно 3 ч + карбоплатин АUC 5 внутривенно, 1 раз в 3 нед Bevacizumab (Avegra®) 15 mg/kg intravenously + paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> intravenously over 3 h + carboplatin AUC 5 intravenously once every 3 weeks
Средний возраст, лет Mean age, years	61,0 ± 3,5	59,0 ± 4,6	47,0 ± 5,3	66,0 ± 3,7
Статус ECOG: ECOG performance status:				
0	33	39	25	6
1	51	13	9	2
Число курсов лечения Number of treatment cycles	582 (среднее 6,9 ± 2,0) 582 (mean 6.9 ± 2.0)	304 (среднее 5,8 ± 1,9) 304 (mean 5.8 ± 1.9)	146 (среднее 4,3 ± 2,6) 146 (mean 4.3 ± 2.6)	42 (среднее 5,25 ± 2,9) 42 (mean 5.25 ± 2.9)
Эффект, % Effect, %	72,6	53,8	67,7	62,5
Значимые побочные эффекты/число курсов Significant side effects/number of cycles	Гипертензия II степени тяжести – 31,9 %, нейтропения, тромбоцитопения – 16,5 %, протеинурия (соотношение белок/креатинин ≥3,5) – 2,5 % Grade II hypertension – 31.9 %, neutropenia, thrombocytopenia – 16.5 %, proteinuria (protein/creatinine ratio ≥3.5) – 2.5 %	Гипертензия II степени – 35,8 %, нейтропения, тромбоцитопения – 17,8 % Grade II hypertension – 35.8 %, neutropenia, thrombocytopenia – 17.8 %	Гипертензия II степени – 21,2 %, анемия, нейтропения, тромбоцитопения – 14,3 %, ректовагинальный свищ – 1 случай Grade II hypertension – 21.2 %, neutropenia, thrombocytopenia – 14.3 %, rectovaginal fistula – 1 case	Гипертензия II степени – 26,1 %, анемия, нейтропения, тромбоцитопения – 16,6 % Grade II hypertension – 26.1 %, neutropenia, thrombocytopenia – 16.6 %

Для оценки непосредственного эффекта терапии мы проанализировали данные компьютерной и ультразвуковой томографии. Для группы первичного лечения рака яичников непосредственная эффективность комбинированной терапии составила 72,6 %, а тот факт, что 58 (69 %) пациенток начинали лечение с неoadъювантной терапии, демонстрирует, что большие изначально имели неблагоприятный прогноз и очень распространенный опухолевый процесс.

Группа с рецидивами рака яичников также была прогностически неблагоприятной, частота ответа составила 53,8 %. В группе пациенток с метастатическим или прогрессирующим раком шейки матки эффект достигнут у 67,7 % больных, при этом 1/3 пациенток были после химиолучевого лечения, что также характеризует эту группу как группу неблагоприятного прогноза. У 5 больных с распространенным раком эндометрия был достигнут стойкий эффект, а у 4 из них — полная клиническая ремиссия. В целом, эффективность лечения этой группы пациенток составила 62,5 %.

### Обсуждение

Опухоли женской репродуктивной системы представляют собой крайне гетерогенную патологическую группу и являются самыми распространенными среди женщин, занимая почти 38 % от всех онкопатологий [9], часто требуют проведения химиотерапии. Несмотря на различные пути канцерогенеза в этих опухолях, большую роль в прогрессировании имеет ангиогенез, ключевым медиатором которого является VEGF. VEGF участвует в процессах митогенеза, ангиогенеза, обеспечивает выживание эндотелиальных клеток и индукцию гематопоеза. FDA одобрило показания к применению бевацизумаба для лечения пациенток с первичным и рецидивным раком яичников, персистирующим, рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки. Добавление таргетной терапии к стандартной химиотерапии позволяет увеличить общую и безрецидивную выживаемость при приемлемом уровне токсичности. Наш анализ показал, что применение

российского биоаналога бевацизумаба Авегра® обеспечивает безопасную и эффективную терапию пациенткам с ОЖРС. Сводные данные из 5 лечебных учреждений показали, что пациентки, отбираемые для терапии с применением препарата Авегра®, имеют изначально неблагоприятные факторы прогноза, распространенные стадии болезни и большие остаточные опухоли. Однако непосредственные результаты лечения оказались хорошими.

К сожалению, необходимо признать, что пока крайне небольшая доля нуждающихся пациенток получает поддерживающую терапию бевацизумабом. Возможно, это было связано с его ограниченной доступностью. Сегодня производство российской биофармацевтической компанией ВIOCAD препарата Авегра® позволит удовлетворить потребности в лечении онкогинекологических больных, расширить арсенал схем лечения, в том числе для длительной поддерживающей терапии больных раком яичников. Также препарат будет шире применяться в лечении рецидивных опухолей, при которых добавление бевацизумаба позволяет значительно улучшить отдаленные результаты терапии. Так, К.Ф. McGonigle и Н.Г. Muntz изучали эффективность и безопасность еженедельного приема топотекана 4 мг/м<sup>2</sup> в комбинации с бевацизумабом 7 мг/кг. Представленные данные по 40 больным с рецидивирующим раком яичников показали 60 % эффект при медиане безрецидивной выживаемости 7,8 мес и общей выживаемости 16,6 мес [10]. С учетом хорошей переносимости данной схемы и отсутствия выраженной гематологической токсичности схему можно применять и в 3-й линии терапии.

### Выводы

Таким образом, наш анализ показал, что терапия биосимиляром бевацизумаба Авеграй® Биокад является безопасной и эффективной для онкогинекологических больных. По клиническим эффектам и профилю безопасности Авегра® Биокад сопоставим с соответствующим референтным препаратом.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Viillard C., Larrivee B. Tumor angiogenesis and vascular normalization: alternative therapeutic targets. *Angiogenesis* 2017;20:409–26. DOI: 10.1007/s10456-017-9562-9.
2. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2020. American Cancer Society. Available at: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2020/cancer-facts-and-figures-2020.pdf>.
3. Aghajanian C., Goff B., Nycum L.R. et al. Final overall survival and safety analysis of OCEANS, a phase 3 trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2015;139(1):10–6.
4. Coleman R.L., Brady M.F., Herzog T.J. et al. Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(6):779–91.
5. Lorusso D., Ferrandina G., Colombo N. et al. Carboplatin–paclitaxel compared to carboplatin–paclitaxel–bevacizumab in advanced or recurrent endometrial cancer: MITO END-2 – A randomized phase II trial. *Gynecol Oncol* 2019;155(3):406–12. DOI: 10.1016/j.ygyno.2019.10.013.
6. Tewari K.S., Sill M.W., Penson R.T. et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: Final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240). *Lancet* 2017;390:1654–63. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31607-0.

7. Redondo A., Colombo N., McCormack M. et al. Primary results from CECILIA, a global single-arm phase II study evaluating bevacizumab, carboplatin and paclitaxel for advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2020;159(1):142–9. DOI: 10.1016/j.ygyno.2020.07.026.
8. Aghajanian C., Filiaci V., Dizon D.S. et al. A phase II study of frontline paclitaxel/ carboplatin/bevacizumab, paclitaxel/ carboplatin/temsirolimus, or ixabepilone/ carboplatin/bevacizumab in advanced/ recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2018;150:274–81. DOI: 10.1016/j.ygyno.2018.05.018.
9. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦР» Минздрава России, 2020. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shchakhzadova A.O. Situation with cancer care in Russia in 2019. Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – a branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia, 2020. (In Russ.)].
10. McGonigle K.F., Muntz H.G., Vuky J. et al. Combined weekly topotecan and biweekly bevacizumab in women with platinum-resistant ovarian, peritoneal, or fallopian tube cancer: results of a phase 2 study. *Cancer* 2011;117(16):3731–40.

**Вклад авторов**

А.Г. Кедрова: сбор и анализ ретроспективного клинического материала, написание обзора литературы, структуризация статьи; С.Э. Красильников, Д.С. Огай, Т.А. Максименко, В.И. Вознесенский: сбор и анализ историй болезни; А.И. Беришвили: обобщенный анализ данных, предоставленных из различных медицинских учреждений, написание статьи; Т.А. Грея: статистическая обработка историй болезней, написание статьи.

**Authors' contributions**

A.G. Kedrova: clinical data collection and retrospective analysis, writing of the literature review, structuring of the article; S.E. Krasilnikov, D.S. Ogay, T.A. Maksimenko, V.I. Voznesenskiy: clinical data collection and analysis; A.I. Berishvili: overall analysis of the data from different healthcare institutions, article writing; T.A. Greyan: statistical processing of medical histories, article writing.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

А.Г. Кедрова / A.G. Kedrova: <https://orcid.org/0000-0003-1031-9376>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики**

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России». Исследование носило ретроспективный характер.

**Compliance with patient rights and principles of bioethics**

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies, Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation. The study was retrospective.