

В США эпителиальный рак яичников (РЯ) и связанные с ним злокачественные новообразования ежегодно вызывают 15 тыс. случаев смерти и занимают 5-е место среди ведущих причин смерти от рака у женщин. Неблагоприятный прогноз обычно обусловлен поздней стадией заболевания на момент диагностики и недостаточной эффективностью химиотерапии (ХТ). Сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) и ангиогенез выступают важными стимуляторами прогрессирования РЯ, а также прямо коррелируют с протяженностью заболевания и обратно – с выживаемостью без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемостью (ОВ), как правило, независимо от других известных прогностических факторов. Бевацизумаб, представляющий собой гуманизированные VEGF-нейтрализующие моноклональные антитела, ингибирует опухолевый ангиогенез и, по данным клинических исследований II фазы, может успешно использоваться в монотерапии при РЯ. Настоящее исследование посвящено интеграции бевацизумаба в первую линию терапии РЯ.

Методы

Пациентки

Критериями включения были:

- ранее не леченный эпителиальный РЯ, первичный рак брюшины или рак фаллопиевых труб, не полностью резектабельный III стадии или IV стадии независимо от резектабельности, гистологически подтвержденный Патологическим комитетом Группы по онкологической гинекологии (Gynecologic Oncology Group, GOG) после стандартного абдоминального хирургического вмешательства с максимально возможным удалением макроскопической опухоли в пределах 12 нед до включения в исследование;
- функциональный статус по классификации GOG от 0 (активность пациентки полностью сохранена) до 2 (пациентка может себя обслуживать и не нуждается в постоянном пребывании в стационаре, но не способна работать; пребывает на ногах $\geq 50\%$ дневного времени);
- отсутствие клинически значимых сосудистых событий в анамнезе;
- отсутствие признаков кишечной обструкции.

Женщины с III стадией заболевания, не имеющие остаточных опухолевых очагов ≥ 1 см в наибольшем диаметре, первоначально исключались, однако после изменения протокола исследования их участие допускалось. Перед включением все пациентки предоставили письменное информированное согласие.

Дизайн исследования

Исследование (GOG-0218) было двойным слепым плацебо контролируемым клиническим испытанием III фазы; его протокол доступен на www.nct.gov. Авторы данной статьи берут на себя ответственность за точность и полноту сообщаемых данных, а также за их соответствие протоколу исследования.

Все три исследуемые схемы терапии состояли из 22 трехнедельных циклов (внутривенное введение препаратов осуществлялось в 1-й день цикла), при этом первые 6 циклов включали стандартную ХТ карбоплатином с достижением 6 AUC (area under curve – площадь под фармакокинетической кривой) и паклитакселом в дозе 175 мг/м² поверхности тела. В контрольной группе лечение состояло из ХТ + плацебо со 2-го по 22-й цикл. В группе вводной терапии бевацизумабом этот препарат в дозе 15 мг/кг массы тела добавлялся к ХТ со 2-го по 6-й цикл, затем с 7-го по 22-й цикл применялось плацебо. В группе полного курса терапии бевацизумабом лечение состояло из ХТ + бевацизумаб со 2-го по 22-й цикл. Чтобы снизить риск осложнений, связанных с заживлением раны, бевацизумаб или плацебо начинали вводить не с 1-го, а со 2-го цикла. Лечение прерывали в случае прогрессирования заболевания, развития неприемлемых токсических эффектов, после завершения всех 22 циклов либо выхода из исследования – в зависимости от того, что наступало раньше.

Р.А. Бургер, М.Ф. Брайди, М.А. Букман и др. от имени Группы по гинекологической онкологии, США

Интеграция бевацизумаба в первую линию терапии рака яичников

Заболевание оценивали до проведения 1-го цикла с помощью компьютерной или магнитно-резонансной томографии (как минимум живота и таза), определения уровня ракового антигена 125 (CA-125) в сыворотке и физикального обследования. У пациенток без прогрессирования заболевания визуализирующее исследование повторяли после 3, 6, 10, 14, 18-го и 22-го циклов терапии. Определение уровня CA-125 в сыворотке и физикальное обследование проводили в начале каждого цикла с 1-го по 6-й цикл (во время ХТ), затем в начале каждого второго цикла с 7-го по 22-й цикл (продленная терапия бевацизумабом или плацебо). После завершения исследуемой терапии оценку заболевания повторяли каждые 3 мес в течение 2 лет, затем каждые 6 мес на протяжении 6 лет, после чего ежегодно.

Сравнение качества жизни в трех группах терапии проводили с помощью опросника FACT-O TOI (индекса функциональных исходов для применения в клинических исследованиях по лечению РЯ). Суммарная оценка по данному опроснику (максимально – 112 баллов; более высокий показатель означает лучшее качество жизни больных с РЯ поздних стадий) отражает различные аспекты качества жизни пациенток с РЯ поздних стадий (в частности, боль, общую слабость, абдоминальные симптомы и функциональный статус). Пациентки заполняли опросник перед 1, 4, 7, 13-м и 22-м циклами, а также через 6 мес после завершения терапии. Оценка заболевания и качества жизни в данные временные точки осуществляли в том числе у пациенток, прервавших лечение досрочно (за исключением больных, прекративших лечение вследствие прогрессирования рака; в таких случаях оценку заболевания не проводили).

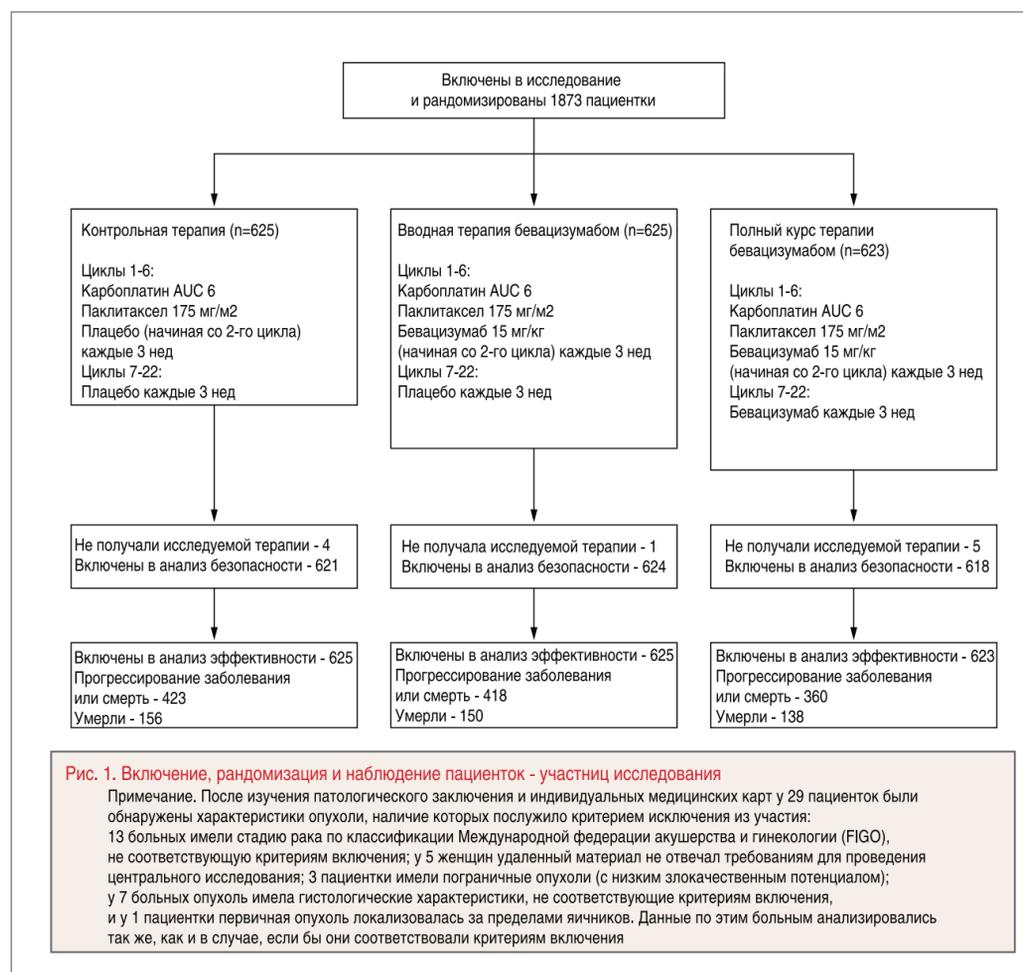
Мониторинг безопасности осуществляли во время каждого цикла. Назначение миелويدного фактора роста допускалось только в случае фебрильной нейтропении или нейтропении 4 степени (абсолютное содержание

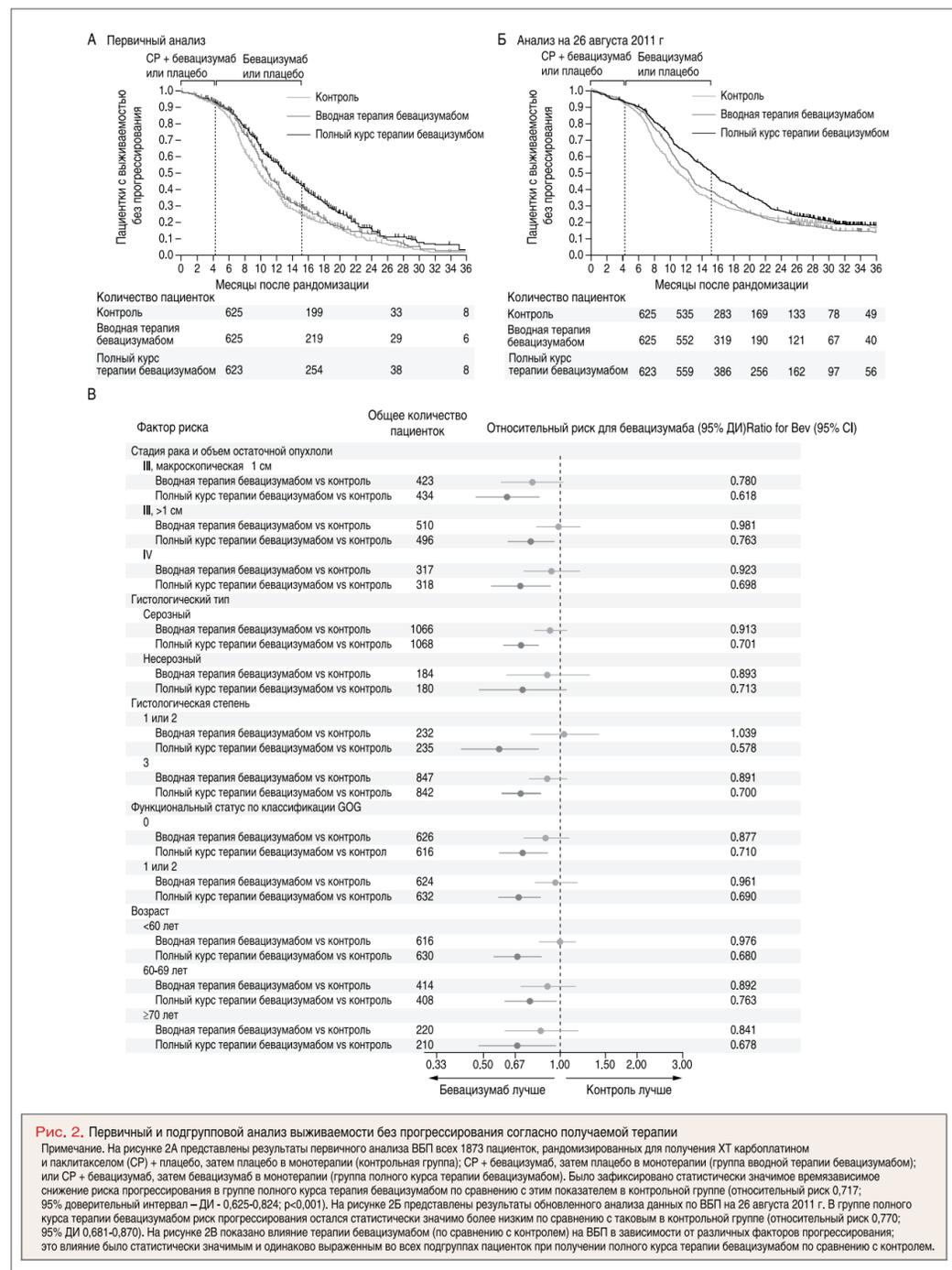
нейтрофилов $< 500/\text{м}^3$), сохраняющейся на протяжении 7 дней и более, либо в качестве вторичной профилактики. У пациенток с тяжелой периферической нейропатией или гиперчувствительностью паклитаксел заменяли на доцетаксел (75 мг/м²). Дозу бевацизумаба (и плацебо) модифицировали только у пациенток, вес которых изменялся более чем на 10%, однако назначение препарата могло быть отложено и он мог быть отменен в зависимости от развития, длительности и тяжести неконтролируемой артериальной гипертензии (АГ; систолическое артериальное давление > 150 мм рт. ст. или диастолическое артериальное давление > 90 мм рт. ст.), протеинурии (отношение белка и креатинина в моче 3,5), расхождения краев раны или разрыва стенки органа желудочно-кишечного тракта (любой степени, начиная со 2-го цикла), синдрома обратимой задней лейкоэнцефалопатии (3 степени в любое время или 2 степени начиная со 2-го цикла), а также венозной тромбоэмболии, коагулопатии, кишечной обструкции или гиперчувствительности 3 степени и выше.

Статистический анализ

План статистического анализа доступен на www.nct.gov. Перед рандомизацией на группы терапии согласно процедуре минимизации пациенток стратифицировали на основании оценки функционального статуса по GOG, стадии рака и объема остаточной опухоли после операции (рак III стадии и остаточная опухоль ≤ 1 см в диаметре vs рак III стадии и остаточная опухоль > 1 см vs рак IV стадии).

Изначально в качестве первичной конечной точки предполагалось использовать ОВ, однако в ходе исследования ее изменили на ВБП (см. «Обсуждение»). С этого момента исследователи и пациентки в случае прогрессирования заболевания могли получить доступ к информации, касающейся распределения по группам терапии. Показатели ВБП и ОВ рассчитывали с даты включения в исследование. ВБП считали завершенной:





в случае прогрессирования рака, подтвержденного радиографически по «Критериям ответа для солидных опухолей»; при повышении уровня СА-125 по критериям Межгруппового объединения по гинекологическому раку (Gynecologic Cancer InterGroup, GCI); в случае общего ухудшения здоровья или смерти от любых причин. Определение прогрессирования исключительно на основании повышения уровня СА-125 допускалось только у пациенток, получивших полный курс ХТ. Если на момент последнего визита признаков прогрессирования заболевания не наблюдалось, расчет продолжительности ВВП проводили с учетом времени последнего радиографического исследования.

Различия в ВВП между тремя группами оценивали с помощью критерия Мантла-Кокса. Было подсчитано, что объем выборки, составляющий 1800 пациенток, обеспечит 90% статистическую силу для определения 23% снижения риска прогрессирования в любой из двух групп терапии с включением бевацизумаба по сравнению с контролем, при этом суммарная односторонняя ошибка I типа для обоих сравнений не превысит 2,5%. Окончательный анализ планировалось провести после того, как в контрольной группе будет зафиксировано по крайней мере 375 случаев смерти или прогрессирования заболевания. Показатели относительного риска (ОР) рассчитывали с помощью модели пропорционального риска. Для анализа показателей ВВП и ОВ использовали данные всех пациенток, включенных в исследование. Все рассчитанные значения p были двухсторонними.

Различия в оценках по FАСТ-О ТОI между тремя группами определяли с помощью линейно смешанной

модели с поправкой на исходную оценку и возраст. Временные точки проведения обследования считали категориальными переменными. При вычислении множественных сравнений гипотезы проверяли на уровне значимости 1,67%.

Неблагоприятные события (НС) с определением степени согласно Общим терминологическим критериям неблагоприятных событий Национального института рака (версия 3) регистрировали вплоть до 30 дней после получения последней дозы исследуемого препарата у пациенток, получивших по крайней мере 1 цикл бевацизумаба или плацебо. Различия между группами по тяжести НС оценивали с помощью точного критерия Фишера.

Результаты Пациентки

В период между октябрём 2005 и июнем 2009 года в исследование были включены 1873 пациентки, получавшие лечение в 336 медицинских учреждениях в США, Канаде, Южной Корее и Японии (рис. 1). На момент расширения критериев включения (июль 2007 г.) в целом было набрано 467 пациенток; в октябре 2008 г., при изменении первичной конечной точки на ВВП, популяция исследования включала 1299 женщин. Полный анализ данных начали 2 января 2010 г., и 5 февраля 2010 г. база данных была закрыта.

Факторы, способные оказывать влияние на исход лечения, между группами терапии распределялись равномерно (табл. 1). Более 80% пациенток были белокожими нелатиноамериканского происхождения,

свыше 80% имели слизееобразующую аденокарциному; большинство опухолей были 3 гистологической степени. Популяция исследования характеризовалась относительно неблагоприятным прогнозом: у 40% был рак III стадии с остаточным опухолевым очагом >1 см в наибольшем диаметре и 26% имели заболевание IV стадии.

Запланированное лечение завершили в целом 19% пациенток (16, 17 и 24% – в контрольной группе, группах вводной терапии и полного курса терапии бевацизумабом соответственно); на момент закрытия базы данных лечение продолжали получать 15% больных (фаза продленной терапии). Досрочно лечение прервали 66% участниц исследования; наиболее часто это происходило вследствие прогрессирования заболевания (зарегистрировано у 48% больных контрольной группы, у 42% пациенток группы вводной терапии бевацизумабом и у 26% участниц группы полного курса терапии бевацизумабом). Вследствие НС лечение было прервано у большего процента пациенток, получавших вводную терапию и полный курс терапии бевацизумабом (15 и 17% соответственно), чем у больных контрольной группы (12%). В целом 76% НС, обусловивших прекращение лечения, произошли во время ХТ.

Эффективность

На момент проведения первичного анализа в живых оставались 76,3% пациенток, при этом медиана наблюдения составила 17,4 мес. Медиана ВВП составила 10,3; 11,2 и 14,1 мес в контрольной группе, группах вводной терапии и полного курса терапии бевацизумабом соответственно. По сравнению с контрольной группой риск прогрессирования или смерти был ниже (хотя статистически не значимо) в группе вводной терапии бевацизумабом (ОР 0,908; 95% доверительный интервал – ДИ – 0,795-1,040; p=0,16) и статистически значимо ниже в группе полного курса терапии бевацизумабом (ОР 0,717; 95% ДИ 0,625-0,824; p<0,001). Максимальное расхождение кривых ВВП в группе полного курса терапии бевацизумабом и в контрольной группе наблюдалось через 15 мес, а затем примерно через 9 мес эти кривые сблизились. При анализе ВВП, не включавшем данные пациенток с повышенными уровнями СА-125 (согласно требованиям регуляторных органов), медиана ВВП составила 12,0 мес в контрольной группе и 18,0 мес в группе полного курса терапии бевацизумабом (ОР 0,645; 95% ДИ 0,551-0,756; p<0,001). Расчетный терапевтический эффект на ВВП в группе полного курса терапии бевацизумабом по сравнению с контрольной группой был стабильным при различных прогностических факторах (рис. 2В).

Медиана ОВ составила 39,3; 38,7 и 39,7 мес в контрольной группе, группах вводной терапии и полного курса терапии бевацизумабом соответственно (рис. 3). По сравнению с контрольной группой ОР смерти составил 1,036 (95% ДИ 0,827-1,297; p=0,76) в группе вводной терапии бевацизумабом и 0,915 (95% ДИ 0,727-1,152; p=0,45) в группе полного курса терапии бевацизумабом.

Результаты обновленного анализа ВВП (рис. 2Б) и ОВ (рис. 3В), проведенного 26 августа 2011 г. после смерти 47% пациенток, были сопоставимы с таковыми первичного анализа.

Качество жизни

Заполненные опросники по оценке качества жизни были получены у 93,2; 88,3; 85,8; 81,1; 75,7 и 74,1% оставшихся в живых пациенток перед 1, 4, 7, 13-м и 22-м циклом и через 6 мес после завершения исследуемой терапии соответственно. Статистически значимые различия между тремя группами терапии отсутствовали. Средняя оценка FАСТ-О ТОI превышала 65 баллов во все временные точки и в целом увеличивалась по мере продолжения исследования, достигнув более 75 баллов через 6 мес после завершения ХТ. Во время химиотерапевтической фазы лечения средние оценки FАСТ-О ТОI были незначительно ниже в группах вводной терапии и полного курса терапии бевацизумабом по сравнению с оценкой в контрольной группе, особенно перед 4-м циклом (со снижением на 2,7 балла [98,3% ДИ 0,88-4,57; p<0,001] и 3,0 балла [98,3% ДИ 1,13-4,78; p<0,001] соответственно). Во всех трех временных точках после завершения ХТ статистически значимые различия в средних оценках FАСТ-О ТОI между контрольной группой и группами вводной терапии и полного курса терапии бевацизумабом отсутствовали.

Продолжение на стр. 24.

Р.А. Бургрер, М.Ф. Брэйди, М.А. Букман и др. от имени Группы по гинекологической онкологии, США

Интеграция бевацизумаба в первую линию терапии рака яичников

Продолжение. Начало на стр. 22.

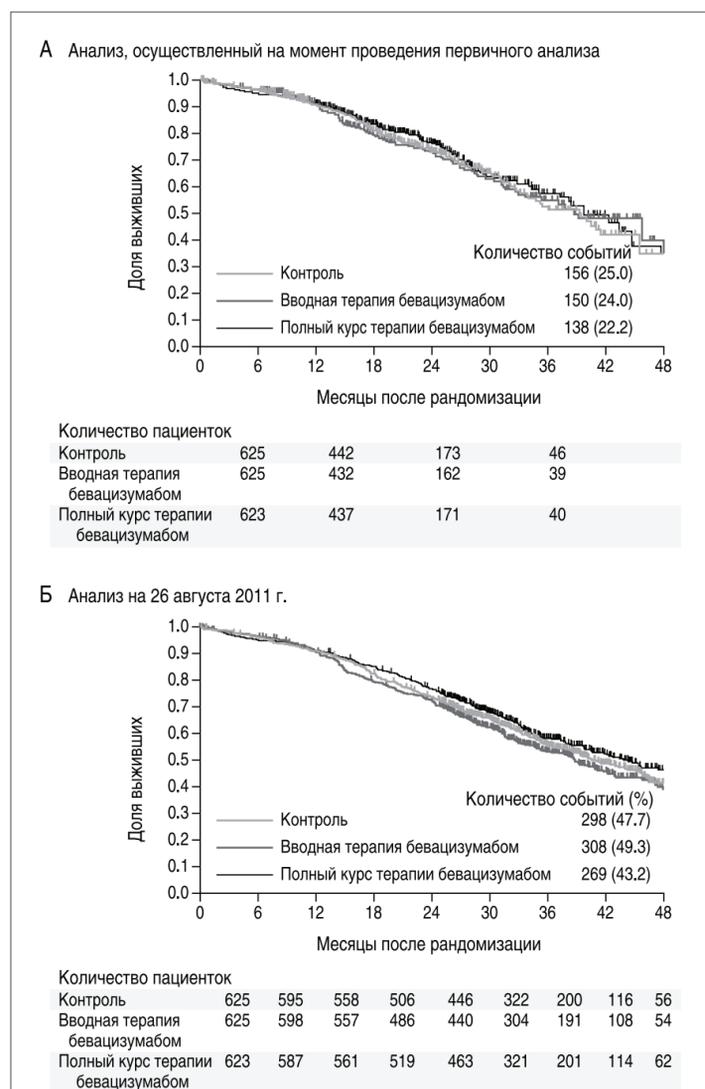


Рис. 3. Анализ общей выживаемости согласно получаемой терапии

Примечание. На рисунке 3А представлены результаты анализа ОВ, осуществленного на момент проведения первичного анализа ВБП, когда в живых оставались 76,3% пациенток. По сравнению с больными, получавшими контрольное лечение (ХТ карбоплатином и паклитакселом + плацебо, затем плацебо в монотерапии), относительный риск смерти составил 1,036 (95% ДИ 0,827-1,29; $p=0,76$) у пациенток, которые получали карбоплатин и паклитаксел + бевацизумаб с последующим приемом плацебо (группа вводной терапии бевацизумабом), и 0,915 (95% ДИ 0,727-1,15; $p=0,45$) у пациенток, которые получали карбоплатин и паклитаксел + бевацизумаб с последующим приемом бевацизумаба (группа полного курса терапии бевацизумабом). На рисунке 3Б представлены результаты обновленного анализа данных по общей выживаемости на 26 августа 2011 г. На этот момент риск смерти в группах вводной терапии и полного курса терапии бевацизумабом составил соответственно 1,078 (95% ДИ 0,919-1,270) и 0,885 (95% ДИ 0,750-1,040) по сравнению с контрольной группой.

Безопасность

В таблице 2 показана частота НС, потенциально ассоциированных с бевацизумабом (по данным предыдущих исследований). АГ 2 степени и выше наблюдалась статистически значимо ($p<0,001$) чаще при лечении бевацизумабом, чем на фоне терапии плацебо, однако привела к отмене бевацизумаба только у 15 из 608 пациенток (2,4%) группы полного курса терапии этим препаратом. По частоте других НС, включая перфорации и фистулы желудочно-кишечного тракта, протеинурию ≥ 3 степени, нейтропению ≥ 4 степени и фебрильную нейтропению, венозный и артериальный тромбоз, а также расхождение краев раны, статистически значимые различия между тремя группами терапии отсутствовали. Такие НС, как клинически значимое кровотечение и осложнения со стороны центральной нервной системы, встречались очень редко.

Обсуждение

Настоящее исследование продемонстрировало значительное увеличение ВБП, а именно увеличение медианы ВБП на 4 мес, при лечении бевацизумабом + ХТ (карбоплатином и паклитакселом) с последующей пролонгированной терапией бевацизумабом по сравнению с пролонгированной ХТ при РЯ поздних стадий. Этот эффект был одинаково выражен во всех прогностических подгруппах. Полученные данные подтверждают результаты предыдущих лабораторных и эпидемиологических исследований, в которых было показано, что VEGF способствует прогрессированию РЯ, а блокада VEGF подавляет рост опухоли, метастазирование и формирование злокачественного асцита.

Снижение риска прогрессирования на 28% при назначении полного курса терапии бевацизумабом по сравнению с плацебо является клинически значимым.

| Таблица 1. Исходные характеристики пациенток согласно получаемой терапии* | | | |
|---|--------------------------------------|--|-----------------|
| Характеристика | Бевацизумаб, вводная терапия (n=625) | Бевацизумаб, полный курс терапии (n=623) | Плацебо (n=625) |
| Возраст, лет | | | |
| Медиана | 60 | 60 | 60 |
| Диапазон | 24-88 | 22-89 | 25-86 |
| Раса или этническая группа, n (%) [†] | | | |
| Белокожие нелатиноамериканского происхождения | 519 (83,0) | 521 (83,6) | 526 (84,2) |
| Азиаты | 37 (5,9) | 39 (6,3) | 41 (6,6) |
| Темнокожие нелатиноамериканского происхождения | 28 (4,5) | 27 (4,3) | 25 (4,0) |
| Латиноамериканцы | 28 (4,5) | 25 (4,0) | 21 (3,4) |
| Другая/не указывалась | 13 (2,1) | 11 (1,8) | 12 (1,9) |
| Функциональный статус по классификации GOG | | | |
| 0 | 315 (50,4) | 305 (49,0) | 311 (49,8) |
| 1 | 270 (43,2) | 267 (42,9) | 272 (43,5) |
| 2 | 40 (6,4) | 51 (8,2) | 42 (6,7) |
| Стадия/объем опухоли после операции, n (%) | | | |
| III (макроскопическая, ≤ 1 см) | 205 (32,8) | 216 (34,7) | 218 (34,9) |
| III (>1 см) | 256 (41,0) | 242 (38,8) | 254 (40,6) |
| IV | 164 (26,2) | 165 (26,5) | 153 (24,5) |
| Гистологический тип, n (%) | | | |
| Серозная аденокарцинома | 519 (83,0) | 524 (84,1) | 541 (86,6) |
| Эндометриодный рак | 14 (2,2) | 24 (3,9) | 21 (3,4) |
| Светлоклеточный рак | 23 (3,7) | 20 (3,2) | 12 (1,9) |
| Слизеобразующий рак | 5 (0,8) | 8 (1,3) | 6 (1,0) |
| Другой/не указан | 64 (10,2) | 47 (7,5) | 45 (7,2) |
| Гистологическая степень опухоли, n (%) | | | |
| 3 | 465 (74,4) | 460 (73,8) | 445 (71,2) |
| 2 | 86 (13,8) | 97 (15,6) | 102 (16,3) |
| 1 | 28 (4,5) | 18 (2,9) | 36 (5,8) |
| Не оценивалась | 46 (7,4) | 48 (7,7) | 42 (6,7) |

* Из-за округления проценты в сумме могут не равняться 100.

† Расу или этническую группу указывали сами пациентки.

‡ Функциональный статус 0 по классификации GOG означает, что пациентка полностью активна; 1 – ограничена в физически напряженной активности, но не нуждается в постоянном пребывании в стационаре; 2 – может себя обслуживать и не нуждается в постоянном пребывании в стационаре, но не способна работать.

§ Гистологические тип и степень опухоли устанавливали в соответствии с рекомендациями центрального Патологического комитета GOG, обновленными в сентябре 2010 г. Всем светлоклеточным опухолям присваивали гистологическую степень 3.

Фатальные НС зарегистрированы у 6 пациенток из 601 (1,0%) в контрольной группе, у 10 больных из 607 (1,6%) в группе вводной терапии бевацизумабом и у 14 пациенток из 608 (2,3%) в группе полного курса терапии бевацизумабом.

Большинство НС происходили не во время пролонгированной фазы лечения, а в период ХТ. Например, во всех трех группах все случаи перфораций или фистул желудочно-кишечного тракта, за исключением одного, были зарегистрированы во время получения ХТ. Исключениями были АГ, протеинурия и боль, которые чаще встречались в фазе пролонгированной терапии, чем в период ХТ, у пациенток группы полного курса терапии бевацизумабом.

После завершения ХТ токсические эффекты, связанные с бевацизумабом, не отличались от наблюдавшихся при опухолях других типов, при этом качество жизни не снижалось. Так как методы выявления РЯ являются высокочувствительными, у большинства пациенток на момент первичного прогрессирования какие-либо симптомы отсутствуют. Поэтому влияние отсрочивания прогрессирования опухоли *per se* на отсрочивание соматических и психологических симптомов, ассоциированных с заболеванием или последующей терапией, определить не представлялось возможным. Статистически значимого увеличения ОВ продемонстрировано не было; тем не менее выявлению различий в выживаемости, вероятно, препятствовало отсутствие поправки на различные последующие схемы лечения, включая перекрестный перевод на бевацизумаб или другие анти-VEGF препараты.

Исследуемая терапия была прервана по причине НС у 17% пациенток группы полного курса терапии бевацизумабом по сравнению с 12% больных контрольной группы. Различие в 5% между группами может считаться преувеличенным, так как по сравнению с группой полного курса терапии бевацизумабом в контрольной группе больше пациенток прервали лечение вследствие прогрессирования заболевания, после чего НС у них не регистрировались. Частота перфораций и фистул желудочно-кишечного тракта в двух группах бевацизумаба была почти в 2 раза выше таковой в контрольной группе, но при этом была ниже 3%, что соответствует данному показателю при метастатических негинекологических опухолях. Это важный результат, учитывая высказываемые ранее беспокойства относительно повышенного риска желудочно-кишечных перфораций у пациенток с рецидивным РЯ. Частота АГ ≥ 2 степени ожидаемо была значительно выше на фоне лечения бевацизумабом, чем в отсутствие такой терапии. Несмотря на то что риск развития АГ, по-видимому, был кумулятивным, гипертензия успешно контролировалась с помощью

Таблица 2. Неблагоприятные события, зарегистрированные у пациенток – участниц исследования, согласно получаемой терапии

| Побочный эффект | Бевацизумаб, вводная терапия (n=607) | Бевацизумаб, полный курс терапии (n=608) | Контроль (n=601) |
|---|--------------------------------------|--|------------------|
| | количество пациенток (%) | | |
| Гастроинтестинальные НС (≥2 степени) [†] | 17 (2,8) | 16 (2,6) | 7 (1,2) |
| АГ (≥2 степени) [‡] | 100 (16,5) [§] | 139 (22,9) [§] | 43 (7,2) |
| Протеинурия (≥3 степени) | 4 (0,7) | 10 (1,6) | 4 (0,7) |
| Боль (≥2 степени) | 252 (41,5) | 286 (47,0) | 250 (41,6) |
| Нейтропения (≥4 степени) | 384 (63,3) | 385 (63,3) | 347 (57,7) |
| Фебрильная нейтропения | 30 (4,9) | 26 (4,3) | 21 (3,5) |
| Венозная тромбоземия | 32 (5,3) | 41 (6,7) | 35 (5,8) |
| Артериальная тромбоземия | 4 (0,7) | 4 (0,7) | 5 (0,8) |
| Расхождение краев раны | 22 (3,6) | 18 (3,0) | 17 (2,8) |
| Кровотечение в ЦНС | 0 | 2 (0,3) | 0 |
| Кровотечение за пределами ЦНС (≥3 степени) | 8 (1,3) | 13 (2,1) | 5 |
| Синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии | 1 (0,2) | 1 (0,2) | 0 |

* Приведены НС, зарегистрированные в период между циклом 2 и 30 днями после завершения терапии.
[†] Гастроинтестинальные НС 2 степени и выше – разрыв стенки гастроинтестинального тракта (перфорация, фистула, некроз или несостоятельность анастомоза).
[‡] АГ 2 степени и выше – периодически повторяющаяся или постоянная АГ, продолжающаяся >24 ч, либо симптомное повышение артериального давления более чем на 20 мм рт. ст. (диастолического) или выше 150/100 мм рт. ст. при нормотензии до начала лечения.
[§] p<0,05 по сравнению с контрольной группой.

медикаментозной терапии, и отмена лечения потребовалась лишь нескольким пациенткам. Риск развития протеинурии ≥3 степени, вероятно, также был кумулятивным, однако протеинурия развилась менее чем у 2% пациенток группы полного курса терапии бевацизумабом. В отличие от объединенного анализа исследований III фазы с участием пациенток с негинекологическим раком, мы не наблюдали статистически значимого повышения частоты артериальных тромботических событий при лечении бевацизумабом. По сравнению с контрольной группой в обеих группах бевацизумаба отмечалась несколько более высокая частота нейтропении 4 и 5 степени и фебрильной нейтропении, однако это различие было статистически не значимым.

Отсутствие статистически значимого различия в ВБП между контрольной группой и группой вводной терапии бевацизумабом свидетельствует о том, что лечение препаратом необходимо продолжать и после завершения ХТ с целью отсрочивания прогрессирования заболевания. Целесообразность применения комбинации цитотоксических и анти-VEGF препаратов была установлена в доклинических исследованиях, показавших преходящее снижение микрососудистой проницаемости и интерстициального давления в опухоли с теоретическим повышением ее перфузии и, следовательно, улучшением чувствительности к химиотерапевтическим агентам. Роль данного механизма в настоящем исследовании определить не представляется возможным, так как схема «карбоплатин + паклитаксел + плацебо, затем бевацизумаб» не изучалась.

Таким образом, нельзя исключить возможность того, что значительное увеличение ВБП в группе полного курса терапии бевацизумабом было достигнуто в том числе благодаря назначению препарата во время ХТ. Несмотря на то что применение бевацизумаба приводило к дополнительным токсическим эффектам, оно не ассоциировалось со снижением качества жизни, а после завершения ХТ статистически значимые различия в качестве жизни между тремя группами терапии отсутствовали. В настоящее время продолжаются исследования с другими антиангиогенными препаратами, назначаемыми в виде одной лишь поддерживающей терапии.

В группе полного курса терапии бевацизумабом выбор максимальной продолжительности лечения (примерно 15 мес) основывался на том, что данный срок превышает медиану ожидаемой ВБП в популяции и при этом является реально осуществимым в рамках исследования. «Хвосты» кривых ВБП пациенток группы полного курса терапии бевацизумабом и больные контрольной группы могут быть относительно недостоверными (так как в конце наблюдения прогрессирование могло быть зарегистрировано менее чем у 3% пациенток), тем не менее отмечалось сближение этих кривых. Сближение кривых ВБП также наблюдалось в независимом открытом исследовании III фазы с положительными результатами, проведенном Международной объединенной группой по неоплазиям яичников (ICON) и известном как ICON7 (номер в ClinicalTrials.gov NCT00483782), в котором применение бевацизумаба было ограничено 12 месяцами. В нашей группе полного курса терапии бевацизумабом и в группе бевацизумаба в исследовании ICON7 24 и 62% пациенток соответственно получили всю запланированную терапию без прогрессирования заболевания. Кроме того, в нашей группе полного курса

терапии бевацизумабом 19% пациенток все еще продолжали получать бевацизумаб на момент закрытия базы данных. В отличие от полученных нами результатов, в плацебо контролируемом исследовании III фазы по изучению эффективности и безопасности ХТ и антиангиогенной терапии при платиночувствительном рецидивном РЯ (OCEANS, NCT00434642) кривые ВБП не сблизились. В исследовании OCEANS относительный риск ВБП составил 0,484 в пользу проведения ХТ с бевацизумабом и последующим продолжением лечения бевацизумабом по сравнению с ХТ с плацебо и последующим приемом плацебо. Исследование OCEANS отличалось тем, что лечение бевацизумабом продолжалось до момента прогрессирования заболевания. И хотя перекрестные сравнения не лишены очевидных ограничений, эти результаты свидетельствуют о том, что выраженность благоприятного эффекта может прямо коррелировать с длительностью лечения. Данная гипотеза согласуется с результатами доклинических испытаний, в которых анти-VEGF-терапия отсрочивала рост опухоли и увеличивала выживаемость в различных валидированных моделях рака и предотвращала рост подгруппы резидуальных опухолей после цитотоксической терапии, а отмена анти-VEGF-терапии приводила к возобновлению роста опухоли. Эти ожидаемые эффекты объясняются тем, что ангиогенез, будучи зависимым от макроорганизма процессом, может быть подавлен, но не может быть полностью ликвидирован.

Схема назначения бевацизумаба в настоящем исследовании (15 мг/кг каждые 3 нед) основана на схеме, одобренной для применения этого препарата в комбинации с карбоплатином и паклитакселом при немелкоклеточном раке легкого поздних стадий, а также на данных двух клинических исследований II фазы при РЯ, в которых бевацизумаб демонстрировал активность в монотерапии. Эти же доза и схема назначения использовались в исследовании OCEANS. В исследовании ICON7 бевацизумаб применялся в дозе 7,5 мг/кг, при этом явные различия в НС по сравнению с популяцией нашего исследования не прослеживались (хотя выраженность благоприятного эффекта терапии в более широкой популяции пациенток – участниц ICON7 была несколько ниже). В целом результаты

этих независимых исследований III фазы по РЯ продемонстрировали пользу от лечения бевацизумабом, назначаемым в дозе от 7,5 до 15 мг/кг.

Основным ограничением настоящего исследования было изменение первичной конечной точки с ОВ на ВБП. Оно было сделано по причине того, что сохранение «слепого» дизайна в отношении распределения пациенток в ту или иную группу терапии после прогрессирования заболевания, необходимое для защиты целостности данных по ОВ, было оспорено многими исследователями и пациентками и, таким образом, признано неосуществимым. На целесообразность использования ВБП в качестве первичной конечной точки указывают эксперты GCIIG, отмечая, что в исследованиях по изучению первой линии терапии РЯ поздних стадий, в том числе включающих поддерживающее лечение, в большинстве случаев предпочтительной первичной конечной точкой является именно ВБП вследствие потенциального влияния терапии, назначаемой после рецидива или прогрессирования заболевания, на ОВ.

Таким образом, учитывая баланс клинической пользы в отношении ВБП, сохранения высокого качества жизни и хорошей переносимости, настоящее исследование показало, что схему «бевацизумаб + карбоплатин и паклитаксел, затем монотерапия бевацизумабом» можно рассматривать как первую линию терапии для пациенток с РЯ поздних стадий. В дальнейших исследованиях предстоит оптимизировать длительность и сроки начала терапии, оценить включение бевацизумаба в другие стандартные схемы терапии (например, неоадьювантной и интраперитонеальной ХТ) и поддерживающую терапию бевацизумабом после их завершения, проанализировать соотношение «стоимость/эффективность», а также – что, вероятно, имеет наибольшее значение – идентифицировать потенциальные факторы со стороны опухоли и макроорганизма, предиктивные в отношении эффективности и побочных эффектов, что в конечном итоге позволит снизить показатели заболеваемости и смертности от РЯ.

Список литературы находится в редакции.

New England Journal of Medicine. December 29, 2011; 365 (26): 2473-2483

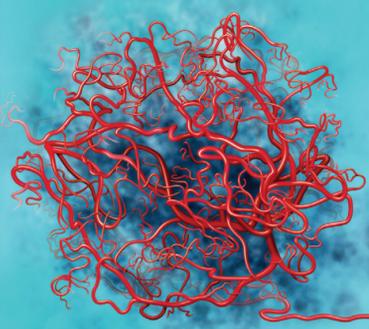
Перевел с англ. Алексей Терещенко

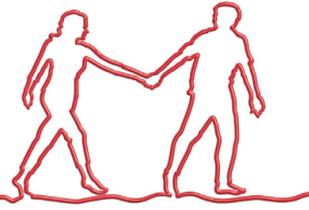


АВАСТИН®
бевацизумаб

Останови ангиогенез —
продли жизнь

Контролируй ангиогенез





Продли жизнь

Прицельное угнетение VEGF доказанно увеличивает выживаемость, контролируя рост опухолей различной локализации

000 "Рош Україна"
ул. Богдана Хмельницького, 19-21
БЦ "Неонаро"
01030, Київ, Україна
+380 44 354 30 40
+380 44 354 30 41 факс
www.roche.ua