

Применение ХТ у больных метастатическим НМКРЛ направлено на улучшение качества их жизни и увеличение выживаемости. Дальнейшее повышение результативности лечения пациентов, как с впервые выявленным НМКРЛ, так и при прогрессировании заболевания, связывают с использованием препаратов таргетного действия, в частности блокирующих неопангиогенез в опухолях.

В регуляции опухолевого неопангиогенеза важнейшую роль играет VEGF. Продукция VEGF имеет большое значение не только в процессе стимуляции роста и формирования новых капилляров, но и в развитии повышенной проницаемости сосудистой стенки, что способствует распространению клеток первичной опухоли по кровеносным и лимфатическим сосудам. Широко изученным антиангиогенным препаратом, разрешенным для клинического применения, в настоящее время является Авастин (бевацизумаб) — рекомбинантное человеческое моноклональное антитело, нейтрализующее биологическую активность VEGF. Авастин взаимодействует со всеми изоформами VEGF, но не связывается с другими ангиогенными факторами, такими как факторы роста фибробластов, тромбоцитарный фактор роста и др. В 2006 г. бевацизумаб был одобрен FDA для применения в схемах первой линии терапии распространенного неплоскоклеточного НМКРЛ в комбинации с карбоплатином/паклитакселом в США. NCCN рекомендует использование Авастина в качестве стандартной терапии первой линии в сочетании с любой схемой ХТ на основе препарата платины. В руководстве ESMO (2012) Авастин в комбинации с платиносодержащей ХТ рекомендован пациентам с «диким» типом EML4-ALK и/или с «диким» либо неизвестным типом гена EGFR при хорошем прогнозе выживаемости (функциональный статус 0-1) (рекомендация класса I, A; рис.). Ниже представлены данные по эффективности и безопасности Авастина, полученные в клинических исследованиях III фазы, послуживших основанием для одобрения применения препарата при НМКРЛ, а также в исследовании, которое было проведено в условиях реальной клинической практики.

Эффективность Авастина Исследование ECOG 4599

В исследовании III фазы ECOG оценивали эффективность и безопасность использования Авастина в комбинации с паклитакселом/карбоплатином у пациентов с неплоскоклеточным НМКРЛ поздних стадий, ранее не получавших ХТ. Больных рандомизировали в две группы: группу, получающую только ХТ (6 циклов паклитаксела 200 мг/м² + карбоплатин AUC6 каждые 3 нед; n=444, группа ПК) и группу ХТ по той же схеме, дополненной бевацизумабом (15 мг/кг каждые 3 нед; n=434; группа ПКБ). Медиана ОВ (первичная конечная точка) была достоверно выше в группе ПКБ и составила 10,3 и 12,3 мес в группе ПК и ПКБ соответственно (ОР 0,79; p=0,003).

В отношении вторичных конечных точек также наблюдалось преимущество схемы ПКБ: медиана ВБП с добавлением Авастина увеличилась с 4,5 до 6,2 мес (ОР 0,66; p<0,001), ЧОО — с 15,0 до 35,5% (p<0,001).

У пациентов с гистологически выявленной аденокарциномой (68,8% от общего количества больных) медиана ОВ составила 10,3 мес в группе ПК и 14,2 мес в группе ПКБ (ОР 0,39; 95% доверительный интервал 0,58-0,83). Преимущество в показателях выживаемости, достигнутое с помощью Авастина, сохранялось на протяжении 2 лет наблюдения.

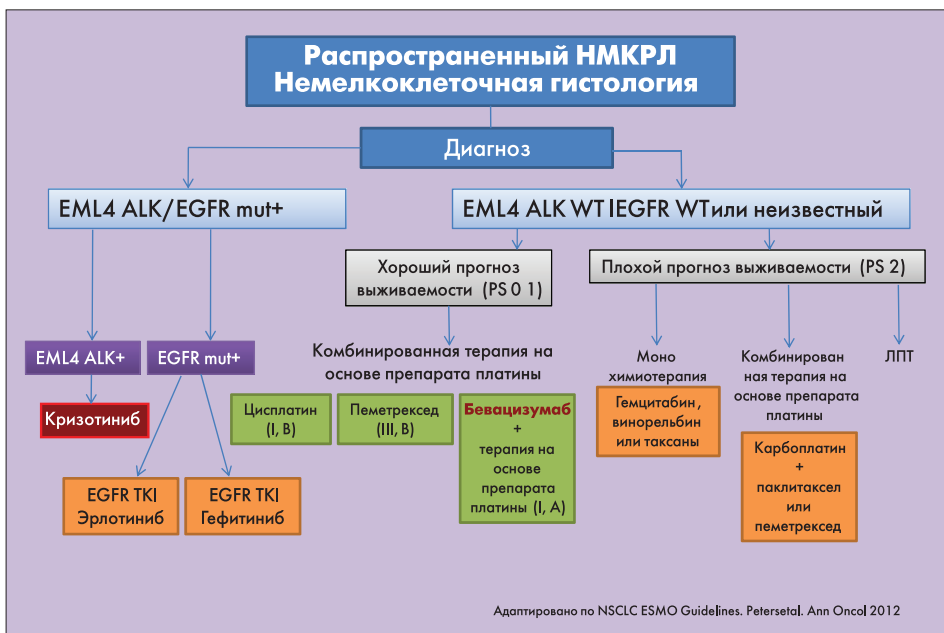


Рис. Рекомендации категории 1 и 2а по лечению распространенного НМКРЛ (ESMO, 2012)

Авастин в лечении метастатического немелкоклеточного рака легкого: доказательства эффективности и безопасности

Анализ эффективности терапии в различных подгруппах пациентов показал преимущество применения Авастина независимо от снижения массы тела, предшествующей лучевой терапии, стадии заболевания, пола, возраста, локализации процесса и распространенности метастазов.

Таким образом, в исследовании ECOG 4599 применение Авастина в комбинации с первой линией ХТ продемонстрировало значительное увеличение показателей ОВ, ВБП и ЧОО во всех подгруппах пациентов с неплоскоклеточным НМКРЛ. Наиболее высокую эффективность в отношении выживаемости Авастин продемонстрировал в случае гистологически выявленной аденокарциномы.

Исследование AVAiL

Целью рандомизированного плацебо-контролируемого исследования III фазы AVAiL (BO17704) было оценить эффективность бевацизумаба, назначаемого в составе первой линии терапии, у пациентов с распространенным или рецидивным неплоскоклеточным НМКРЛ. Все участники исследования получили 6 циклов ХТ (цисплатин 80 мг/м² в 1-й день, гемцитабин 1250 мг/м² в 1-й и 8-й день). Начиная с 1-го дня ХТ больных рандомизировали для дополнительного получения бевацизумаба 7,5 мг/кг каждые 3 нед (n=345), бевацизумаба 15 мг/кг каждые 3 нед (n=351) или плацебо (n=347). Лечение продолжалось до прогрессирования заболевания.

Добавление бевацизумаба к цисплатину и гемцитабину значительно увеличило ВБП (первичная конечная точка) по сравнению с группой цисплатин/гемцитабин + плацебо (бевацизумаб 7,5 мг/кг: ОР 0,75, p=0,0026; бевацизумаб 15 мг/кг: ОР 0,82, p=0,0301), причем преимущество бевацизумаба, как и в исследовании ECOG 4599, отмечено во всех подгруппах пациентов.

По окончании 6 циклов ХТ больные продолжали получать бевацизумаб в монотерапии (поддерживающее лечение). При этом применение обеих доз бевацизумаба продемонстрировало достоверное повышение ВБП на 1,4 мес и снижение риска прогрессирования в среднем на 40%.

Применение бевацизумаба в обеих дозах было связано с достоверно более высокой ЧОО по сравнению с плацебо (35 и 38% в группах бевацизумаба 7,5 и 15 мг/кг соответственно, 21% в группе плацебо; p=0,0023 и p<0,0001 соответственно).

Следует отметить, что в ИТТ-популяции пациентов — участников исследования AVAiL (от intention-to-treat — все больные, получившие по крайней мере 1 дозу исследуемого препарата) медиана ОВ была наиболее длительной из когда-либо наблюдавшихся в исследованиях НМКРЛ поздних стадий — 13,6 и 13,4 мес в группах бевацизумаба 7,5 и 15 мг/кг соответственно.

SAiL (MO19390)

В крупномасштабном открытом многоцентровом исследовании SAiL (MO19390) в условиях реальной клинической практики оценивали эффективность и безопасность применения Авастина, назначаемого в комбинации со стандартной ХТ, у пациентов с ранее не леченным местнораспространенным, метастатическим или рецидивным неплоскоклеточным НМКРЛ. Пациенты (n=2122) получали бевацизумаб (7,5 или 15 мг/кг каждые 3 нед) и стандартную ХТ (до 6 циклов), после чего — бевацизумаб в монотерапии до прогрессирования заболевания. Результаты исследования подтвердили пользу от применения Авастина в комбинации с различными схемами ХТ. Так, 1087 (49%) пациентов получали дублеты на основе карбоплатина, 829 (37%) больных — дублеты на основе цисплатина. Эффективность бевацизумаба проявлялась независимо от используемой схемы ХТ: в целом медиана ОВ составила 14,6 мес, медиана ВБП — 7,8 мес.

Примерно 28% пациентов, включенных в исследование SAiL, были в возрасте старше 65 лет. В этой подгруппе больных, получавших бевацизумаб, медиана ОВ составила 14,6 мес — так же, как и у пациентов в возрасте до 65 лет.

Подготовил **Алексей Терещенко**

65 лет. В этой подгруппе больных, получавших бевацизумаб, медиана ОВ составила 14,6 мес — так же, как и у пациентов в возрасте до 65 лет.

Результаты исследований ECOG 4599, AVAiL и SAiL свидетельствуют о том, что у пациентов с НМКРЛ поздних стадий применение Авастина в составе первой линии терапии в комбинации с ХТ было связано со значительным повышением общей выживаемости, удлинением времени без прогрессирования заболевания и увеличением частоты объективного ответа.

Профиль безопасности ECOG 4599

В исследовании ECOG 4599 при применении комбинации Авастина и ХТ продемонстрирована ее хорошая переносимость. При исключении пациентов с выраженным кровохарканьем в анамнезе частота легочных кровотечений, угрожающих жизни, составила 1,9%, что значительно ниже, чем отмечалось в исследовании II фазы (9,1%).

AVAiL

Показатели профиля безопасности Авастина в исследовании AVAiL были сопоставимы с таковыми в исследовании ECOG 4599. По сравнению с ХТ применение комбинации бевацизумаба и ХТ не было связано с увеличением частоты тромбоэмболических событий, желудочно-кишечных перфораций, осложнений со стороны сердца и не замедляла заживление ран. Частота кровохарканья 3-4 степени составила 0,9; 0,9 и 0,3% среди пациентов, получавших Авастин 7,5 мг/кг, бевацизумаб 15 мг/кг и плацебо соответственно. По общей частоте неблагоприятных событий 3-4 степени группы терапии также не различались, при этом клинически значимые события наблюдались редко.

SAiL (MO19390)

Результаты исследования SAiL подтвердили, что Авастин возможно комбинировать с различными схемами ХТ. В условиях реальной клинической практики бевацизумаб продемонстрировал такой же благоприятный профиль безопасности, как в клинических исследованиях III фазы. Большинство неблагоприятных событий, потенциально связанных с применением бевацизумаба, были 2 степени и ниже, при этом частота легочных кровотечений и кровохарканья 3-4 степени составила <1%.

Как показали результаты исследований, побочные эффекты при добавлении Авастина к ХТ у пациентов с разными формами НМКРЛ контролируемы. Сочетание Авастина с платиносодержащими дублетами не приводило к появлению каких-либо неожиданных побочных эффектов. Данные по безопасности, полученные в исследованиях III фазы ECOG 4599 и AVAiL, подтверждены результатами крупного исследования IV фазы SAiL и свидетельствуют о благоприятном профиле безопасности первой линии терапии, включающей ХТ и Авастин.

Список сокращений

ХТ — химиотерапия; НМКРЛ — немелкоклеточный рак легкого; FDA — Управление по контролю за безопасностью продуктов питания и лекарственных средств США; VEGF — сосудистый эндотелиальный фактор роста; NCCN — Национальная всеобщая онкологическая сеть США; ESMO — Европейское общество медицинской онкологии; EML4 — белок 4, похожий на ассоциированный с микротрубочками белок ингибитора; AML — киназа анапластической лимфомы; EGFR — рецептор эпидермального фактора роста; ECOG — Восточная кооперативная онкологическая группа; AUC — площадь под фармакокинетической кривой; ПК — паклитаксел/карбоплатин; ПКБ — паклитаксел/карбоплатин/бевацизумаб; ОВ — общая выживаемость; ВБП — выживаемость без прогрессирования; ОР — относительный риск; ЧОО — частота объективного ответа; WT — «дикий» тип; PS — функциональный статус; TKI — ингибиторы тирозинкиназы; ЛПТ — лучевая поддерживающая терапия.

Список литературы находится в редакции.

Подготовил **Алексей Терещенко**

