

По данным Национального канцер-реестра, заболеваемость раком яичников (РЯ) в Украине в 2010 г. составила – 17,0, смертность – 8,7 случаев на 100 тыс. женского населения, а в 2011 г. – 16,6 и 9,6 соответственно (Воробьева Л.И. и соавт., 2013). Излечение достигается менее чем в 40% случаев. Заболеваемость РЯ увеличивается с возрастом, достигая максимума после 70 лет (57 на 100 тыс. женщин). Средний возраст установления диагноза – 63 года, у 70% пациенток заболевание диагностируется на поздних стадиях (NCCN Ovarian Cancer Guidelines, 2014). Опухоли яичников включают несколько гистопатологических типов, от которых зависит лечение. Большинство злокачественных новообразований данной локализации (около 90%) представлены эпителиальным РЯ (NCCN Ovarian Cancer Guidelines, 2014). Неблагоприятный прогноз обычно обусловлен поздней стадией заболевания на момент диагностики и недостаточной эффективностью химиотерапии (ХТ). Дальнейшее повышение результативности лечения пациенток с РЯ связывают с применением препаратов направленного молекулярного действия, в частности блокирующих неангиогенез в опухолях.

На сегодня доказано, что в регуляции опухолевого неангиогенеза важнейшую роль играет сосудистый эндотелиальный фактор роста – VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). Хотя существует целый ряд проангиогенных факторов, VEGF является основным медиатором ангиогенеза опухоли (Folkman J., 2005; Willett C.G. et al., 2004). В доклинических моделях было показано, что VEGF обеспечивает сохранение уже имеющих сосудов, способствует появлению структурных и функциональных нарушений (например, извилистости и повышенной проницаемости), что может препятствовать эффективной доставке противоопухолевых препаратов, а также стимулирует рост новых сосудов (Ferrara N., 2004; Hicklin D.J., Ellis L.M., 2005). Увеличение экспрессии VEGF наблюдается при различных типах новообразований (включая рак толстой кишки, легкого, грудной железы, почки) и взаимосвязано с развитием опухоли, ее метастазированием и/или прогнозом (Ferrara N. et al., 2004). При РЯ активность VEGF прямо коррелирует с протяженностью неопластического процесса в организме и обратно – с выживаемостью без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемостью. Благодаря множеству ролей, которые VEGF играет в развитии и существовании сосудистой сети опухоли, этот фактор роста становится ключевой мишенью антиангиогенной терапии.

Ингибиторы VEGF – моноклональные антитела, которые селективно связываются с VEGF, блокируя его действие. В доклинических моделях показано, что способность поддерживать таргетную блокаду VEGF в рамках общей противоопухолевой терапии является особенностью ингибиторов VEGF. Эта особенность облегчает комбинирование с препаратами, нацеленными на другие механизмы роста опухоли.

Первым ингибитором VEGF, доступным для клинического применения, стал бевацизумаб – рекомбинантное человеческое моноклональное антитело. Бевацизумаб взаимодействует со всеми изоформами VEGF, но не связывается с другими ангиогенными факторами, такими как факторы роста фибробластов, тромбоцитарный фактор роста и др. В рандомизированных клинических исследованиях III фазы продемонстрирована эффективность бевацизумаба при немелкоклеточном раке легкого (ECOG 4599, AVAiL, SAiL), рака грудной железы (E2100, AVADO и RIBBON-1), колоректального рака (ML18147), почечноклеточного рака (AVOREN), а также РЯ (ICON7, GOG 0218).

Лечение рака яичников поздних стадий: роль бевацизумаба

Авастин® в лечении распространенного РЯ: исследование GOG 0218

Целью исследования III фазы GOG 0218 было изучить эффективность и безопасность применения внутривенных инфузий бевацизумаба в первой линии терапии РЯ (Burger R.A. et al., 2011). В это двойное слепое плацебо-контролируемое исследование включили пациенток с ранее нелеченым гистологически верифицированным эпителиальным РЯ, первичным раком брюшины или раком фаллопиевых труб, III или IV стадии. Первичной конечной точкой была ВБП; вторичные конечные точки включали общую выживаемость и профиль безопасности.

Пациенток в зависимости от режима терапии разделили на три группы:

I группа (n=625): 6 циклов карбоплатина/паклитаксела в комбинации с плацебо начиная со 2-го цикла, затем прием плацебо (максимальная длительность приема плацебо – 15 мес);

II группа (n=625): 6 циклов карбоплатина/паклитаксела в комбинации с бевацизумабом 15 мг/кг каждые 3 нед начиная со 2-го цикла, затем прием плацебо (максимальная длительность приема плацебо – 15 мес);

III группа (n=623) – 6 циклов карбоплатина/паклитаксела в комбинации с Авастин® 15 мг/кг каждые 3 нед начиная со 2-го цикла, затем терапия бевацизумабом (максимальная длительность терапии бевацизумабом – 15 мес).

Прогрессирование заболевания оценивалось по данным радиологических методов, на основании ухудшения симптомов или изменения уровня СА-125.

Эффективность

В исследовании GOG-0218 была достигнута первичная конечная точка – продемонстрировано значительное увеличение ВБП у пациенток с РЯ поздних стадий, получавших бевацизумаб в первой линии терапии в комбинации с ХТ с последующим продолжением терапии бевацизумабом в монорежиме по сравнению с контролем. Преимущество в ВБП было клинически и статистически значимым (медиана ВБП 10,6 и 14,7 мес в I и III группах соответственно; ОР 0,70; 95% ДИ 0,61-0,81; p<0,001). У женщин, получавших Авастин® только во время ХТ (II группа), ВБП по сравнению с I группой не повышалась. Медиана общей выживаемости составила 39,3; 38,7 и 39,7 мес в I, II и III группах соответственно. По качеству жизни значительные различия между тремя группами терапии отсутствовали.

Профиль безопасности

При лечении бевацизумабом значительно чаще, чем на фоне приема плацебо, наблюдалась АГ 2 степени и выше (p<0,001), что привело к отмене бевацизумаба только у 15 из 608 пациенток (2,4%) группы III. Отсутствовали статистически значимые различия между тремя

группами терапии в частоте других неблагоприятных событий, включая перфорации и свищи ЖКТ, протеинурию ≥3 степени, нейтропению ≥4 степени и фебрильную нейтропению, венозный и артериальный тромбоз, а также расхождение краев раны. Такие неблагоприятные события, как клинически значимое кровотечение и осложнения со стороны центральной нервной системы, встречались очень редко.

В целом профиль безопасности бевацизумаба был аналогичным таковому в предыдущих исследованиях, и каких-либо неожиданных побочных эффектов не наблюдалось.

Результаты исследования GOG 0218

Исследование GOG 0218 продемонстрировало значительное увеличение ВБП, а именно увеличение медианы ВБП на 4 мес, при лечении бевацизумабом + ХТ (карбоплатином и паклитакселом) с последующей длительной монотерапией бевацизумабом по сравнению с проведением только ХТ при РЯ поздних стадий. Этот эффект был одинаково выражен во всех прогностических подгруппах. Полученные данные подтверждают результаты предыдущих исследований, в которых было показано, что VEGF способствует прогрессированию РЯ, а блокада VEGF влияет на подавление роста опухоли и метастазирование.

Учитывая баланс клинической пользы в отношении ВБП, сохранения качества жизни и переносимости, результаты исследования GOG 0218 позволяют рассматривать режим терапии бевацизумаб + карбоплатин/паклитаксел с последующей затем монотерапией бевацизумабом в качестве первой линии терапии для пациенток с распространенным эпителиальным РЯ, фаллопиевой трубы и первичным раком брюшины.

На основании результатов исследования GOG 0218 в декабре 2011 г. Европейская медицинская комиссия (ЕМА) одобрила применение бевацизумаба (препарата Авастин®) в комбинации со стандартной химиотерапией (карбоплатин и паклитаксел) в качестве терапии первой линии у пациенток с распространенным эпителиальным РЯ, фаллопиевой трубы и первичным раком брюшины.

Роль препарата Авастин® в современных рекомендациях по лечению РЯ

В клиничко-практическом руководстве по диагностике, лечению и наблюдению впервые выявленного и рецидивировавшего эпителиального РЯ Европейского общества медицинской онкологии (ESMO; Ledermann J.A. et al., 2013) добавление бевацизумаба рекомендуется пациенткам с распространенным заболеванием и признаками неблагоприятного прогноза (например, РЯ III стадии с резидуальной опухолью >1 см, РЯ IV стадии) (уровень доказательств I, класс рекомендации B). Бевацизумаб должен назначаться в комбинации с паклитакселом или карбоплатином.

В руководстве Национальной сети по борьбе против рака США (NCCN Ovarian Cancer Guidelines, 2014) бевацизумаб в комбинации с карбоплатином и паклитакселом рекомендуется применять в первой линии адьювантной терапии распространенного (стадии IIIB, IIIC и IV по FIGO) эпителиального РЯ, рака фаллопиевых труб и первичного рака брюшины (категория рекомендации 3). При платиновочувствительном первом рецидиве эпителиального РЯ, рака фаллопиевых труб или первичного рака брюшины у пациенток, не получавших ранее бевацизумаба и другие ингибиторы VEGF, одной из предпочтительных схем ХТ является комбинация карбоплатин/гемцитабин/бевацизумаб (категория рекомендации 2B).

Основные рекомендации по лечению распространенного эпителиального РЯ представлены на рисунке.

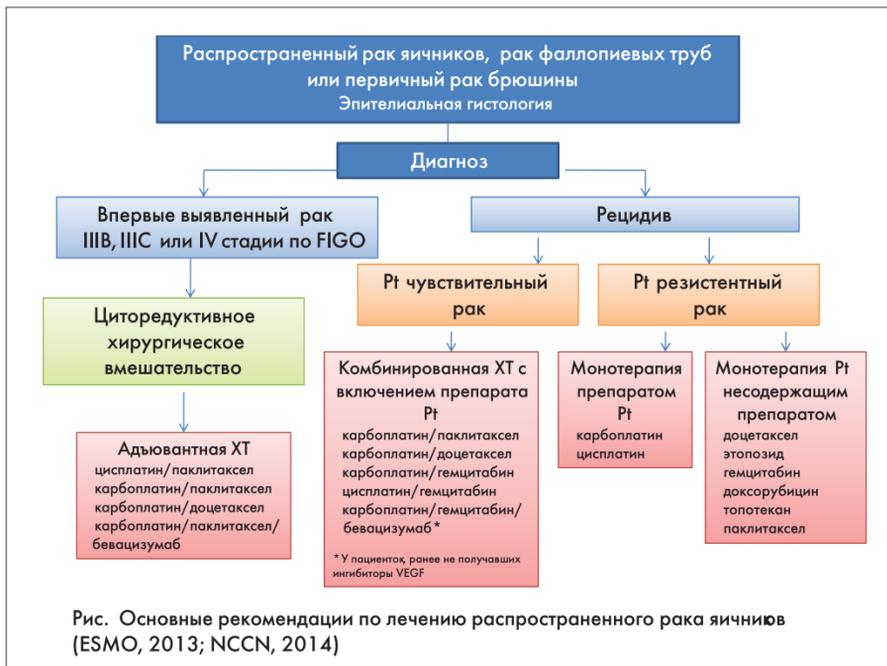


Рис. Основные рекомендации по лечению распространенного рака яичников (ESMO, 2013; NCCN, 2014)

Подготовил Алексей Терещенко