

Таргетная терапия: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ГЛИОБЛАСТОМ

В рамках VI Съезда нейрохирургов Украины, проходившего 14-16 июня в г. Харькове, состоялся сателлитный симпозиум, посвященный возможностям таргетной терапии глиобластомы. Докладчики акцентировали внимание на актуальности проблемы в Украине и современных возможностях лечения этого серьезного заболевания.



С докладом на тему «Комплексная терапия глиобластомы» выступил главный эксперт МЗ Украины по специальности «Онкология», заведующий кафедрой онкологии Запорожской медицинской академии последипломного образования, доктор медицинских наук, профессор Алексей Алексеевич Ковалев. Он напомнил, что опухоли головного мозга составляют от 3 до 6% всех новообразований в организме человека и по распространенности занимают 1-2 место у детей и 3-5 место у взрослых. Глиобластомы составляют основную часть (20,3%) среди всего разнообразия опухолей центральной нервной системы (ЦНС) и характеризуются неблагоприятным прогнозом. Если при пилоцитарной астроцитоме медиана выживаемости составляет > 10 лет и возможно излечение путем хирургического вмешательства, при высокодифференцированной астроцитоме – > 5 лет, анапластической астроцитоме – 3 года, то при мультиформной глиобластоме всего лишь 1 год.

Основными факторами риска являются: опухоли в семейном анамнезе, наличие генетических синдромов (нейрофиброматоз 1 и 2 типа, синдром Ли-Фраумени, синдром фон Хиппель-Линдау, синдром Тюркот, туберкулезный склероз), облучение зоны головного мозга. Прогноз также зависит от возраста пациента, его соматического статуса, неврологических функций, продолжительности симптомов, гистологических данных и объема оперативного вмешательства.

В 10% случаев больные умирают до выявления опухоли, в иных случаях (15%) пациенты не могут перенести терапию, 9% отказываются от лечения, 13% получают только хирургическую или лучевую терапию и 52% будут получать только системное лечение.

Стандартной начальной тактикой лечения глиобластомы является максимальная резекция опухоли и конвенциональная внешняя лучевая терапия (ЛТ) с последующим применением химиотерапии (ХТ) темозоломидом в течение 6 мес.

При такой тактике медиана общей выживаемости (ОВ) составляет 15-19 мес, 2-летняя выживаемость достигает 25-30%, а выживаемость без прогрессирования (ВБП) – 6-7 мес (NCCN, 2007).

На сегодняшний день ЛТ опухолей ЦНС при помощи технологии RapidArc® признана основной и подразумевает визуальный контроль с модуляцией интенсивности (технологии IMRT и IGRT) и возможностью

одновременного изменения формы, интенсивности пучка, а также угловой скорости вращения линейного ускорителя. Другими опциями ЛТ являются трехмерная конформная радиотерапия, стереотаксическая радиохирургия и брахитерапия.

По данным исследования RTOG, в котором изучались различные подходы к ЛТ при глиобластоме, улучшение результатов получено благодаря облучению самой опухоли, а не всего головного мозга, применению технологии IMRT и IGRT при дозах облучения в 60-65 Гр, а также в случае использования ЛТ в сочетании с темозоломидом (R. Cardinale et al., 2006; M. Tsao et al., 2005; J. Chang et al., 2007).

Темозоломид представляет собой пролекарство, которое при пероральном применении быстро адсорбируется, подвергается спонтанному гидролизу в системном кровотоке, превращаясь в активный метаболит, который проникает через гематоэнцефалический барьер. Это алкилирующий агент 2-го поколения, который оказывает антипролиферативное действие посредством алкилирующего аддукта ДНК через механизм метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы (MGMT). Потеря MGMT приводит к нарушению репарации ДНК, таким образом, опухоли с дефицитом MGMT будут более чувствительны к алкилирующим агентам 2-го поколения. Выявление экспрессии MGMT и статуса p53 в тканях глиобластомы может помочь определить тех пациентов, которые будут отвечать на терапию темозоломидом.

Глиобластома является сложной для лечения опухолью. Это обусловлено целым рядом факторов, таких как:

- биологическая агрессивность опухоли;
- локализация в головном мозге;
- наличие гематоэнцефалического барьера;
- распространение опухолевых клеток на вещество головного мозга;
- влияние микроокружения (гипоксия, интерстициальное давление, ангиогенез);
- первичная резистентность к конвенциональной терапии;
- нейротоксичность терапии, направленной на глиому.

Профессор А.А. Ковалев напомнил, что гипоксия тканей играет ключевую роль в снижении эффективности ЛТ: при содержании кислорода менее 10 мм рт. ст. опухолевые клетки проявляют радиорезистентность.

Несмотря на все сложности, в последние годы результаты лечения глиобластомы значительно улучшились. Кроме того, за счет поиска прогностических биомаркеров будут и далее расширяться возможности для прогнозирования ответа на терапию. Так, исследование генома человека позволило выделить 3 молекулярных

подтипа глиобластом (The Cancer Genome Atlas, 2008):

- 1) классический (1 p/19q co-deleted tumours);
- 2) невральный (isocitrate dehydrogenase (IDH)-mutant);
- 3) мезенхимальный (IDH wild-type, mostly higher WHO grade (III or IV)).

Поскольку глиобластома представляет собой высокоvascularизированную опухоль, обоснованным является применение ингибиторов ангиогенеза, в том числе бевацизумаба (Авастин®). Антиангиогенные препараты уменьшают интерстициальное давление, повышают проницаемость сосудов, оптимизируют кровоток в опухоли и снижают выраженность гипоксии, способствуют пенетрации цитостатиков в ткани.

Эффективность препарата Авастин® у пациентов с впервые диагностированной глиобластомой оценивалась в исследовании III фазы AVAglio, в котором ЛТ применялась в сочетании с терапией темозоломидом и бевацизумабом. Это исследование показало улучшение выживаемости без прогрессирования (ВБП) с сохранением качества жизни и снижением дозы кортикостероидов, но не улучшение общей выживаемости (ОВ) у пациентов с впервые диагностированной глиобластомой. Первичные конечные точки исследования AVAglio включали ОВ и ВБП по оценке исследователей. Вторичные конечные точки включали ВБП по оценке независимого наблюдательного комитета, 1-летнюю и 2-летнюю выживаемость, качество жизни, а также оценку профиля безопасности. Так, у пациентов, которые принимали Авастин® в комбинации с ЛТ и ХТ, наблюдалось увеличение показателя медианы ВБП на 4,4 мес по сравнению с теми, кто получал ЛТ и ХТ в комбинации с плацебо (10,6 против 6,2 мес). Выживаемость в течение года составила 66% в группе пациентов, принимавших плацебо, в сравнении с 72% пациентов, которые принимали Авастин®.

В то же время исследование RTOG 0825 показало, что добавление препарата Авастин® к основной терапии приводило к более частому снижению когнитивных функций по сравнению со стандартной химиолучевой терапией. Поэтому открытым остается вопрос, улучшает ли бевацизумаб качество жизни.

Исследования, в которых Авастин® применялся при рецидиве глиобластомы, показали, что данный препарат обеспечивает достоверные клинические преимущества, в частности позволяет уменьшить отек головного мозга, снижает необходимость использования кортикостероидов,

а также обеспечивает радиологический ответ у 25-40% пациентов. Авастин® уменьшает проницаемость сосудов и снижает перитуморальный отек. Кроме того, на фоне терапии бевацизумабом отмечено уменьшение выраженности неврологических симптомов в случае лучевого некроза. Все эти эффекты создают условия для проведения ЛТ в режиме гиподифракционирования, который в других случаях используется редко в связи с риском симптоматического лучевого некроза и отека головного мозга.

Глиобластома остается трудно поддающейся лечению злокачественной опухолью. Антиангиогенная терапия бевацизумабом уменьшает интерстициальное давление, оптимизирует кровоток и повышает содержание кислорода в опухоли, способствует пенетрации цитостатиков в ткани. Начиная с 2009 г. Авастин® одобрен к применению в терапии глиобластомы. Данный препарат может быть использован при первично диагностированной глиобластоме или рецидиве заболевания у пациентов с умеренной или тяжелой неврологической симптоматикой. Молекулярные предиктивные онкомаркеры находятся на стадии изучения.



Руководитель отдела адьювантных методов лечения опухолей центральной нервной системы ГУ «Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Александр Яковлевич Главатский представил клинический опыт применения таргетной терапии у пациентов с глиобластомой.

Докладчик напомнил, что таргетная терапия предполагает воздействие на четко определенные молекулярные мишени, вовлеченные в процесс неопластической трансформации. Глиобластома характеризуется выраженной васкуляризацией тканей, клетки данной опухоли избыточно продуцируют проангиогенные факторы, в том числе сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) играющий ключевую роль в механизме опухолевого неоангиогенеза. В связи с этим наиболее перспективными для клинического применения являются таргетные препараты, которые избирательно блокируют VEGF. К доступным в настоящее время ингибиторам ангиогенеза относятся ингибиторы EGFR (эрлотиниб (Тарцева®), gefitinib) и моноклональное антитело против VEGF – бевацизумаб (Авастин®). На сегодняшний день Авастин® является единственным анти-VEGF препаратом, который разрешен к применению при глиобластоме.

Несколько доклинических исследований продемонстрировали, что антиангиогенная терапия влияет на васкуляризацию, увеличивает перфузию крови в опухолевой ткани, улучшая доставку химиопрепаратов и кислорода и тем самым повышая эффективность химио- и лучевой терапии.

В настоящее время бевацизумаб одобрен Национальной онкологической сетью США (NCCN) для лечения рецидива анапластических глиом в комбинации с химиотерапией (рекомендации NCCN, 2015 г.). В последние годы широко исследуется эффективность и безопасность гипофракционной стереотаксической радиотерапии и радиохирургии в комбинации с препаратом Авастин® для лечения рецидивов глиобластом после стандартного комплексного лечения. Полученные результаты требуют дальнейшего изучения в рандомизированных исследованиях.

Основанием для утверждения препарата Авастин® в терапии глиобластом стали результаты исследования II фазы BRAIN. В этом исследовании приняли участие 167 пациентов с гистологически подтвержденной глиобластомой, с прогрессированием заболевания после первичного лечения темозоломидом в сочетании с лучевой терапией. Основными критериями эффективности были частота объективного ответа (ЧОО) и ВВП в течение 6 мес. Дополнительными критериями эффективности были продолжительность ответа на лечение, ОВ, ВВП и безопасность. В исследовании BRAIN оценивалось действие препарата Авастин® при введении дозы 10 мг/кг каждые 2 недели в качестве монотерапии или в сочетании с иринотеканом, прием препаратов продолжался до прогрессирования заболевания или проявлений летальной токсичности. В группе пациентов, получавших монотерапию бевацизумабом, ЧОО составила 25,9% (доверительный интервал – ДИ – 17,0–36,1), а продолжительность ответа – 4,2 мес (ДИ 3,0–5,7) (H.S. Friedman, M.D. Prados, P.Y. Wen et al., 2009).

В другом клиническом исследовании NCI среди 56 пациентов с рецидивирующей глиобластомой Авастин® в монотерапии продемонстрировал ЧОО 19,6% (10,9–31,3) при продолжительности ответа 3,9 мес (ДИ 2,4–17,4). Таким образом, все исследования, в которых бевацизумаб применялся в лечении пациентов с рецидивирующей глиомой, продемонстрировали преимущества в отношении ЧОО и продолжительности ответа.

В исследовании III фазы AVAglio добавление препарата Авастин® к комбинации ЛТ и ХТ темозоломидом достоверно увеличивало продолжительность жизни без ухудшения течения заболевания, снижало риск ухудшения течения заболевания или смерти на 36% у пациентов с впервые диагностированной глиобластомой.

Профессор А.Я. Главацкий представил данные практического опыта по применению бевацизумаба. Препарат получали 27 пациентов (17 мужчин и 10 женщин) при прогрессировании

роста злокачественных глиом, в 23 случаях диагностированы глиобластомы, в 4 – анапластические астроцитомы, близкие к глиобластомам. В 8 случаях гистологический тип опухоли был верифицирован путем стереотаксической биопсии, в 19 – по материалам, полученным при хирургической резекции разной степени радикальности. Авастин® назначался из расчета 7–10–12 мг/кг массы тела, в среднем 800 мг на курс. Количество курсов составило от 4 до 8 с интервалом в 3 недели. Согласно протоколу, в обязательном порядке Авастин® применялся в комбинации с адьювантной ХТ темозоломидом.

Побочные эффекты, связанные с применением бевацизумаба, не наблюдались. Объективный ответ

по данным нейровизуализации получен в 88,8% случаев, полный ответ – в 25,9%. С целью оценки объективного ответа на лечение (псевдоэффект, кратковременный и долгосрочный эффект) пациентам дважды проводилось МРТ-исследование с контрастированием с интервалом в 4 недели. Эти данные подтверждают целесообразность применения препарата Авастин® в схемах комплексного лечения злокачественных глиом, поскольку антиангиогенная терапия увеличивает перфузию крови в опухоли, доставку химиопрепаратов и кислорода и тем самым повышает эффективность ХТ. Также продолжается исследование эффективности и безопасности гипофракционной стереотаксической радиотерапии

и радиохирургии в комбинации с бевацизумабом при рецидивах глиобластом после стандартного лечения.

Таким образом, в настоящее время наиболее перспективной стратегией в лечении глиобластом является таргетное воздействие на сосудистый эндотелиальный фактор роста VEGF, который играет ключевую роль в механизме неоваскуляризации опухолей. Результаты из клинической практики подтверждают целесообразность применения бевацизумаба (Авастин®) в схемах комплексного лечения рецидивирующих злокачественных глиом, поскольку анти-VEGF терапия повышает эффективность антибластической ХТ.

Подготовила Екатерина Марушко

3

АВАСТИН®

бевацизумаб

- Покращує показники виживаності при 7 видах раку¹
- Знижує васкуляризацію пухлини¹
- Пригнічує ріст пухлини і метастатичне прогресування¹
- Призначення не потребує визначення жодних біомаркерів¹

АВАСТИН®

Склад: діюча речовина: бевацизумаб; 1 флакон (4 мл концентрату для розчину для інфузії) містить 100 мг (25 мг/мл) бевацизумабу; 1 флакон (16 мл концентрату для розчину для інфузії) містить 400 мг (25 мг/мл) бевацизумабу.

Лікарська форма: концентрат для розчину для інфузії.

Показання. Лікування метастатичного колоректального раку у комбінації з хімотерапією на основі фторпіридину. Лікування метастатичного раку молочної залози: першої лінії лікування у комбінації з паклітакселом, першої лінії лікування у комбінації з таксаном та епірубіном. Лікування іншими схемами хімотерапії вважається недоцільним. Лікування розповсюдженого нерезектабельного, метастатичного чи рецидивуючого нєдрибонкітного раку легень, за винятком переважно нєплоскокітного раку легень: першої лінії лікування у комбінації з хімотерапією на основі палліативної платини. Лікування розповсюдженого нерезектабельного, метастатичного або рецидивуючого нєплоскокітного нєдрибонкітного раку легень. EGFR-активуючими мутациями (EGFR – рецептор епідермального фактора росту) у дорослих пацієнтів: першої лінії лікування у комбінації з ерлотинібом. Лікування розповсюдженого та/чи метастатичного нєвроенкілітного раку: першої лінії терапії у комбінації з інтерфероном альфа-2а. Лікування розповсюдженого епітеліального раку яєчника, фаллопієвої труби і первинного раку очеревини у дорослих пацієнтів: першої лінії лікування у комбінації з карбоплатином і паклітакселом. Лікування першого рецидиву епітеліального раку яєчника, фаллопієвої труби і первинного раку очеревини, чутливого до лікування препаратами платини у комбінації з карбоплатином і ерлотинібом у дорослих пацієнтів, які не отримували попередню терапію бевацизумабом або іншими інгібіторами фактору росту ендотелію судин, або засобами, дія яких направлена на рецептор фактору росту ендотелію судин. Лікування рецидивуючого епітеліального раку яєчника, фаллопієвої труби і первинного раку очеревини, резистентного до лікування препаратами платини у комбінації з карбоплатином, топотеканом або пегілованим ліпосомальним доксорубіцином у дорослих, які отримали не більше двох попередніх режимів хімотерапії і які не отримували попередньої терапії бевацизумабом або іншими інгібіторами VEGF чи препаратами, дія яких направлена на рецептор VEGF. Лікування рецидивуючої гліобластоми (ступінь IV за WHO): як монотерапії після попередньої терапії темозоломідом.

Протипоказання. Падивенна чутливість до бевацизумабу або до будь-якого іншого компонента препарату, препаратів на основі клітин яєчника китайського хом'ячка або до інших рекомбінантних людських чи гуманізованих антитіл. Вагітність.

Спосіб застосування та дози. Лікування препаратом Авастин® можна проводити тільки під спостереженням лікаря, який має досвід застосування протипухлинної терапії. **Стандартний режим дозування.** Метастатичний колоректальний рак: 5 мг/кг або 10 мг/кг маси тіла 1 раз на 2 тижні чи 7,5 мг/кг або 15 мг/кг маси тіла 1 раз на 3 тижні, до прогресування захворювання або розвитку непереносимості токсичності. Метастатичний рак молочної залози: 10 мг/кг маси тіла 1 раз на 2 тижні чи 15 мг/кг маси тіла 1 раз на 3 тижні до прогресування захворювання або розвитку непереносимості токсичності. Нєдрибонкітний рак легень: EGFR-активуючими мутациями у комбінації з ерлотинібом: 15 мг/кг маси тіла один раз кожні 3 тижні до прогресування захворювання. Розповсюджений рак легень: першої лінії лікування нєплоскокітного нєдрибонкітного раку легень у комбінації з хімотерапією на основі палліативної платини: 7,5 мг/кг маси тіла 1 раз на 2 тижні до прогресування захворювання або розвитку непереносимості токсичності. Епітеліальний рак яєчника, фаллопієвої труби і первинний рак очеревини: першої лінії лікування Авастин® 15 мг/кг маси тіла 1 раз на 3 тижні у комбінації з карбоплатином і паклітакселом протягом до 6 курсів лікування з наступним застосуванням препарату Авастин® в якості монотерапії до прогресування захворювання або протягом максимально 15 місяців, або до розвитку непереносимості токсичності, залежно від того, що наступить раніше. Лікування рецидиву захворювання Авастин® 15 мг/кг маси тіла 1 раз кожні 3 тижні у комбінації з карбоплатином та ерлотинібом протягом від 6 до 10 курсів лікування з наступним застосуванням препарату Авастин® в якості монотерапії до прогресування захворювання. Лікування резистентного до дії препаратів платини рецидивуючого захворювання Авастин® у дозі 10 мг/кг маси тіла один раз на 2 тижні в поєднанні

з одним з таких препаратів: паклітаксел, топотекан (при застосуванні щотижня) або пегілований ліпосомальний доксорубіцин. В комбінації з топотеканом рекомендована доза Авастин® становить 15 мг/кг маси тіла один раз на 3 тижні. Тривалість лікування – до прогресування захворювання або до розвитку непереносимості токсичності. **Рак шийки матки.** 15 мг/кг маси тіла, 1 раз кожні 3 тижні, до прогресування основного захворювання або розвитку непереносимості токсичності у комбінації з одним з таких режимів хімотерапії: паклітаксел і цисплатин або паклітаксел і топотекан. **Рецидивуюча гліобластома.** 10 мг/кг маси тіла кожні 2 тижні до прогресування захворювання. **Спосіб введення.** Початкову дозу препарату вводять протягом 90 хв, у вигляді внутрішньовенної інфузії. Якщо перша інфузія добре переноситься, то друге введення можна проводити протягом 60 хв. Якщо інфузія протягом 60 хв. добре переноситься, то всі наступні введення можна проводити протягом 30 хв. Водити препарат Авастин® внутрішньовенно струминно чи болісно не можна! Авастин® у вигляді інфузії не можна вводити або розводити з розчинами глюкози. Препарат не можна змішувати з іншими лікарськими засобами, за винятком 0,9% розчину натрію хлориду для ін'єкцій. Необхідну кількість бевацизумабу слід відібрати та розвести до необхідного для введення об'єму 9 мг/мл (0,9%) розчином натрію хлориду для ін'єкцій. Концентрації бевацизумабу у приготуваному розчині повинна бути в межах 1,4–16,5 мг/мл. У більшості випадків необхідну кількість препарату Авастин® можна розвести 0,9% розчином натрію хлориду для ін'єкцій до загального об'єму 100 мл. Перед застосуванням розчин необхідно оглядати на предмет механічних утворень та зміни кольору Авастин®. Призначений тільки для одноразового застосування, оскільки препарат не містить консервантів. Нєстерилізований препарат або відходи слід утилізувати згідно з місцевими вимогами. Умянка та фізична стабільність приготуваного розчину зберігається протягом 48 годин при температурі від 2 до 30 °С. Якщо препарат не використаний відразу, то час та умови зберігання приготуваного розчину є відповідальністю користувача, і зберігати готовий розчин можна протягом не більше 24 годин при температурі від 2 до 8 °С за умови якщо розведення проводять у контрольованих та вальдованих асептичних умовах.

Побічні реакції. Найбільш часто спостерігається підвищення артеріального тиску, сльозитис чи астения, діарея та біль у животі. Найбільш серйозні побічні реакції: периферійні шлуночково-мишечного тракту, кровоносних, включених легеневої кровотоку/кровохаркання, що частіше зустрічається у пацієнтів з нєдрибонкітним раком легень, артеріальна тромбоемболія, серйозні ускладнення загальної реакції.

Імунологічні і біологічні властивості. Бевацизумаб – рекомбінантне гуманізоване моноклональне антитіло, що одержується за допомогою ДНК-технології у клітинах яєчника китайського хом'ячка. Займається з фактором росту ендотелію судин (VEGF), ключовим фактором утворення і розвитку судин, і таким чином пригнічує зв'язування VEGF з його рецепторами на поверхні ендотеліальних клітин. Нєйтралізація біологічної активності VEGF призводить до зникнення васкуляризації пухлини, нормує порушені пухлинні судини, пригнічує утворення нових судин у пухлині, таким чином, пригнічуючи ріст пухлини. Введення бевацизумабу призводить до пригнічення метастатичного прогресування захворювання та зникнення мікросудинної проницності при різних пухлинних захворюваннях, включаючи рак ободової кишки, молочної залози, підшлункової та передлобової залози. Метаболізм і виведення бевацизумабу відповідає такому у ендегенного ІуС, в основному – це протейолітичний катаболізм в усій клітині організму.

Умови зберігання. Зберігати при температурі від 2 до 8 °С в захищеному від світла місці. Зберігати у недоступному для дітей місці. Не заморозувати.

Термін придатності – 2 роки.

Категорія відпуску за рецептом. Інформація наведено у скороченому вигляді. Більш детальна інформація щодо медичного імунологічного препарату Авастин® міститься у інструкції про застосування (затверджена Наказом МОЗ України 15.03.2013 р. № 205; сертифікат про державну реєстрацію № 547/13-300200000 від 09.03.2017 р. Зміни внесено Наказом МОЗ України від 09.03.2017 №247). Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів. Дата останнього перегляду короткої інструкції: 13.04.2017.

1. Інструкція про застосування медичного імунологічного препарату Авастин® (Наказ МОЗ України № 205 від 15.03.2013).

UA.AVA.17.006

ТОВ «Рош Україна». 04070, м. Київ, вул. Сагайдачного, 33. Тел.: +380 (44) 354 30 40, факс: +380 (44) 354 30 41, www.roche.ua, ukraine.medinfo@roche.ua

Roche