

Бевацизумаб при распространенном раке яичников: когда, зачем и почему?

А.С.Тюляндина

ФГБУ Российской онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина РАМН, Москва

Резюме

Лечение распространенного рака яичников (РЯ) до сих пор остается непростой задачей, продолжая вызывать интерес у исследователей. Поскольку стандартная цитостатическая терапия не меняется в течение последних 20 лет, добавление таргетных препаратов к терапии 1-й линии является одним из перспективных подходов. В настоящее время наиболее изучена группа антиангиогенных препаратов, а бевацизумаб является одним из самых активно исследуемых таргетных препаратов. В данной работе рассматриваются результаты последних исследований, а также новые возможности и перспективы для назначения бевацизумаба при распространенном РЯ.

Ключевые слова: рак яичников, антиангиогенная терапия, таргетная терапия, бевацизумаб.

Bevacizumab in advanced ovarian cancer: when, what for and why?

A.S.Tjulandina

Summary

Treatment of advanced ovarian cancer remains a complex problem, which generates interest in researchers. Since there have been no changes in standard cytostatic treatment for last 20 years, addition of targeted drugs to the first-line therapy is considered to be a perspective approach. Currently the most examined group of targeted drugs in ovarian cancer is anti-angiogenic agents, with bevacizumab being one of the most intensively studied drugs in the field. This article analyses the results of the recent studies and the perspectives for the use of bevacizumab in advanced ovarian cancer.

Key words: ovarian cancer, anti-angiogenic therapy, targeted therapy, bevacizumab.

Сведения об авторе

Тюляндина Александра Сергеевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ РОНЦ Н.Н.Блохина РАМН

Лечение распространенного рака яичников (РЯ) продолжает оставаться одним из сложнейших и обсуждаемых вопросов в онкогинекологии. Трудность, с которой сталкиваются врачи всего мира, заключается в бессимптомном течении болезни и отсутствии скрининговых программ, что приводит к выявлению заболевания на поздних стадиях, когда болезнь приобретает хроническое течение. В этих условиях первостепенными задачами являются проведение хирургического этапа лечения для выполнения адекватного стадирования и максимально возможного удаления видимых опухолевых образований, а также назначение 1-й линии химиотерапии (ХТ). Непосредственными задачами 1-й линии лечения при распространенном РЯ является контроль болезни с целью увеличения безрецидивного периода, и тем самым светлого промежутка между линиями ХТ.

Увеличение безрецидивного периода более 6 мес характеризует рецидив как платиночувствительный, что является прогностически благоприятным признаком в течении заболевания. Достигнутые успехи в цитостатической терапии за последние 15–20 лет остаются неизменными и включают обязательное использование препаратов платины и таксанов в 1-й линии лечения. Напомню, что в среднем время до прогрессирования (ВДП) составляет 11–18 мес, а продолжительность жизни (ПЖ), по данным разных авторов, – 36–44 мес [12, 24, 26]. Тенденции последних лет, на которые возлагали надежды, включали в себя дозоинтенсивные режимы ХТ, внутрибрюшинную ХТ и использование агентов направленного действия. Однако большинство современных режимов ХТ не переходит в рутинную практику. К примеру, исследования по дозоинтенсивным режимам лечения имеют неоднозначные результаты: в японском исследовании NOVEL получены статистически значимые различия в ВДП и ПЖ [18], тогда как в европейском исследовании MTO7, наоборот, использование еженедельных введений цитостатиков показало равнозначные результаты с трехнедельными введениями [29].

А предварительные данные исследования GOG 262 тоже не показали преимуществ дозоинтенсивных режимов

лечения в сравнении со стандартными комбинациями [6]. Внутрибрюшинная терапия с введением цисплатина и паклитаксела в брюшную полость продемонстрировала достоверное преимущество как в увеличении безрецидивной выживаемости, так и в ПЖ, при этом медиана ПЖ увеличивается в среднем на 1 год [2].

В настоящий момент проводятся исследования по изучению внутрибрюшинных введений карбоплатина, паклитаксела, а также интересные работы по сравнительному анализу дозоинтенсивных режимов ХТ, внутрибрюшинной терапии и стандартных режимов лечения с включением таргетных препаратов. Но, несмотря на результаты, достигнутые при использовании внутрибрюшинной терапии, этот метод не становится широко распространенным в мировой практике. В большинстве случаев на внедрении этой методики концентрируются крупные передовые центры мира. Связано это в первую очередь с узкими показаниями к данному методу. А если говорить точнее – с необходимостью выполнять оптимальную циторедуктивную операцию на I этапе. В России в крупных центрах обычно число оптимальных циторедукций встречается не так часто, как хотелось бы, и по данным ФГБУ РОНЦ составляет примерно 30–35%, поэтому говорить о повсеместном распространении этого метода на сегодняшний день не приходится [1].

Третим и наиболее перспективным направлением при распространенном РЯ в настоящее время является изучение агентов направленного действия. Еще несколько лет назад об использовании таргетной терапии в лечении РЯ не было и речи. За последние годы отмечен стремительный рост в изучении различных таргетных препаратов в 1-й линии терапии РЯ. В первую очередь это ингибиторы ангиогенеза, где «первопроходцем» стал препарат бевацизумаб. В последующем появились работы по изучению ингибиторов тирозинкиназ (пазопаниб и нинтеданиб) и ингибиторов ангиопоэтина 2 (трабананиб), а также недавно инициированное исследование III фазы по изучению PARP [поли(АДФ-рибоза) полимераза] ингибитора олапарива в качестве поддерживающего лечения у больных с мутацией генов BRCA 1/2.

Необходимо отметить, что в работах по изучению ингибиторов тирозинкиназы (пазопаниб и нинтеданиб) не было продемонстрировано существенных преимуществ в медиане ВДП и ПЖ. На сайте компании-производителя пазопаниба размещено официальное заявление об отсутствии регистрации препарата из европейского медицинского агентства для лечения РЯ. Окончательные результаты по изучению нинтеданиба не были озвучены. Предварительно преимущество в добавлении нинтеданиба к стандартной ХТ увеличивало медиану ВДП на 1,7 мес, а медиана ПЖ не различалась в обеих группах [8]. Также ожидались результаты III фазы по изучению требанамиба в 1-й линии терапии, но до настоящего времени эти данные не были продемонстрированы. Исследование III фазы по изучению олапарика в качестве поддержки после 1-й линии ХТ открылось относительно недавно, помимо этого данный препарат направлен на узкий круг больных с мутацией в генах BRCA1/2, которая встречается в 10–20% случаев у больных РЯ [30].

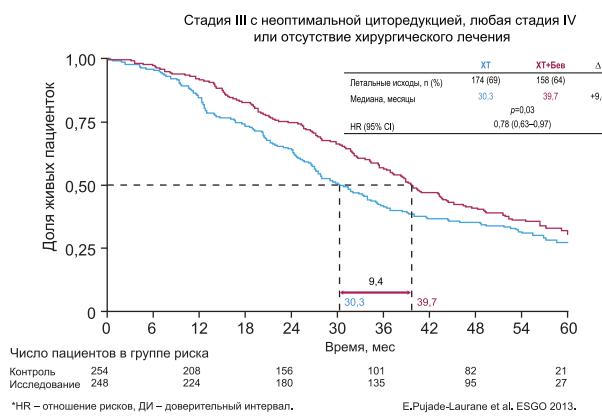
Таким образом, в настоящий момент в 1-й линии ХТ для лечения распространенного РЯ сохраняет свои позиции лишь бевацизумаб. Попытаемся разобраться, какой категории больных препарат показан, в какой дозе его следует назначать и как длительно.

Изучение бевацизумаба было связано с большими надеждами ученых, занимающихся проблемой РЯ. Бевацизумаб является гуманизированным моноклональным антителом, которое селективно связывается с молекулой VEGF (эндотелиальным сосудистым фактором роста) и нейтрализует ее, тем самым блокируя воздействие на рецепторы. VEGF играет значительную роль в функционировании овариального цикла у здоровых женщин. Поэтому оказалось неудивительным, что VEGF принимает непосредственное участие в биологии РЯ. Экспрессия VEGF оказывается выше в опухолево измененном яичнике, чем в нормальной его ткани, и ассоциируется с неблагоприятным прогнозом течения заболевания [17]. Снижение экспрессии VEGF приводит к блокаде сигнального каскада, тем самым уменьшая васкуляризацию опухоли и замедляя образование новой сосудистой сети в опухолевой ткани.

В 2013 г. на ECCO, а затем и на ESGO 2013 были доложены окончательные результаты исследования ICON 7, которые повлияли на отбор больных для 1-й линии лечения с добавлением бевацизумаба. В этом исследовании больные РЯ (n=1528) разделялись на два рукава: одни получали 1-ю линию ХТ в стандартном объеме (паклитаксел и карбоплатин каждые 3 нед) с добавлением бевацизумаба 7,5 мг/кг во время ХТ и далее в качестве поддерживающего лечения в течение 12 мес или до прогрессирования, тогда как 2-я группа больных получала стандартное лечение + плацебо [28].

Предварительный анализ показал статистически значимый выигрыш в значениях ВДП у больных, получающих бевацизумаб: 19,0 и 17,3 (p=0,0041). Преимущество в виде увеличения ПЖ не было получено. По данным окончательного анализа результатов исследования ICON7 было получено увеличение медианы ВДП на 2,4 мес при добавлении бевацизумаба для общей популяции больных, однако эти различия стали статистически незначимыми: 17,5 и 19,9 мес (p=0,25) [25]. Неизменными остались данные по ПЖ: добавление бевацизумаба не приводило к увеличению ПЖ для всей популяции больных: 58,0 и 58,6 мес (p=0,019). Тогда авторы решили обратить внимание на группу высокого риска, а именно на больных с III стадией и неоптимальной циторедуктивной операцией (остаточная опухоль более 1 см в диаметре), IV стадией и неоперированных пациенток. У этой категории больных отмечалось статистически значимое увеличение медианы ВДП при добавлении бевацизумаба к ХТ и затем в качестве поддерживающего лечения по сравнению со стандартной комбинацией: 10,5 и 16,0 мес (p=0,001). Более того, было определено статистически значимое преимущество в ПЖ больных, выигрыш от добавления бевацизумаба составил 9,4 мес: 30,3 и 39,7 мес (p=0,03); рис. 1.

Рис. 1. Исследование ICON 7: продолжительность жизни больных – группа высокого риска.



С учетом отсутствия маркеров предикторов ответа для бевацизумаба дифференцированный подход к назначению этого препарата может быть основан на клинических признаках. То есть назначение бевацизумаба может приносить пользу больным с наличием опухолевых очагов на момент начала ХТ.

Оптимальная доза бевацизумаба в качестве поддерживающего лечения все еще является темой для дискуссий. В исследованиях I фазы было показано, что в дозе 3 мг/кг достигается стабильная и постоянная концентрация бевацизумаба в сыворотке крови [22]. В то же время в исследованиях II и III фазы у больных РЯ изучались более высокие дозы, а именно 7,5 мг/кг каждые 2 нед, 10 мг/кг каждые 2 нед, 15 мг/кг каждые 3 нед, тогда как при других нозологиях (рак толстой кишки, рак легкого, рак молочной железы – РМЖ, почки, глиомы) используются разные дозовые уровни от 5 мг/кг каждые 2 нед до 15 мг/кг каждые 3 нед. Доза 15 мг/кг каждые 3 нед является наиболее распространенной в исследованиях по изучению бевацизумаба у больных распространенным РЯ и единственной одобренной дозировкой для проведения терапии 1-й линии РЯ.

Однако стоит заметить, что в исследовании G.Bansal и соавт., которое будет обсуждаться ниже, доза 15 мг/кг не была популярной, и несмотря на то что пациенты в большинстве случаев получали дозу ниже 15 мг/кг каждые 3 нед, в исследовании отмечалось высокое число объективных эффектов у больных, получающих комбинации с бевацизумабом. В исследовании ICON7 доза бевацизумаба составляет 7,5 мг/кг каждые 3 нед, при этом достигнуты сопоставимые цифры медианы ВДП и ПЖ с исследованием GOG 218, где использовалась доза 15 мг/кг. В заключение все же стоит напомнить, что в мире рекомендуемая доза бевацизумаба остается 15 мг/кг каждые 3 нед, а сравнительного анализа по эффективности дозы 15 или 7,5 мг/кг каждые 3 нед не проводилось.

Таким образом, теперь в копилку наших знаний о лечении РЯ с использованием таргетных агентов вошел постулат, что бевацизумаб эффективен у больных распространенным РЯ с наличием макроскопических очагов болезни на момент начала 1-й линии терапии. Тогда резонно задать вопрос: как длительно использовать бевацизумаб в качестве поддержки после 1-й линии ХТ? Для того чтобы понять, почему возникает такая необходимость, стоит обратиться к исследованиям GOG 218 и ICON7 [5]. В обоих исследованиях введение бевацизумаба прекращалось при регистрации прогрессирования заболевания, в случае его отсутствия в исследовании GOG 218 препарат вводился в течение 15 мес, а в ICON7 – 12 мес. Интересно отметить, что максимальные различия в медиане ВДП между сравниваемыми группами выявлялись при максимально длительной поддерживающей терапии бевацизумабом: в исследованиях GOG 218 – 15 мес, в ICON7 – 12 мес, а далее кривые сближались и пересекались на отметке 25 и 22 мес соответственно.

НОВОЕ В КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ

Таблица 1. Исследования по изучению последовательного назначения бевацизумаба в нескольких линиях ХТ у больных распространенным РЯ

Автор	п	Схема лечения	Объективный ответ, %	ВДП, мес	ПЖ, мес
G.McCann, 2012 [23]	36	ХТ ХТ + Бев	50 88	6 20	23 26
G.Bansal, 2012 [3]	16	ХТ + Бев	93,7	–	36

Примечание здесь и далее в табл. 2. Бев – бевацизумаб.

Возникает вопрос: что будет, если продолжить введение бевацизумаба дольше, чем на 1 год? Ответ на этот вопрос остается открытым. В настоящий момент проводится исследование Rosia, где больные получают бевацизумаб в рамках 1-й линии ХТ по схеме паклитаксел еженедельно и карбоплатин 1 раз в 3 нед не один год, а 26–27 мес (36 введений). А также исследование BOOST, где больные получают стандартную ХТ паклитакселом и карбоплатином каждые 3 нед, но в одном случае – с добавлением бевацизумаба в течение 15 мес (22 курса), а в другом случае 30 мес (44 курса). Результаты этих исследований могут пролить свет на вопрос о длительности и преимуществе назначения бевацизумаба в качестве поддерживающего лечения у больных с длительным безрецидивным периодом. Если присмотреться к работам, посвященным изучению других таргетных препаратов, изучаемых при РЯ (ингибиторы тирозинкиназ, PARP-ингибиторы и т.д.), то сегодня планируемый дизайн исследований включает поддерживающее лечение как минимум в течение 2 лет или до прогрессирования болезни.

Второй важный вопрос, который активно поднимается в последнее время, – это назначение бевацизумаба во 2-й линии ХТ. В РФ в рамках 2-й линии у больных с платиночувствительными и платинорезистентными рецидивами пока зарегистрирован только один таргетный препарат – бевацизумаб. Тогда возникает важный правомочный вопрос: возможно ли тем больным, которые получили бевацизумаб в 1-й линии, назначение или продолжение введения бевацизумаба совместно с ХТ 2-й линии и далее в качестве поддерживающего лечения? Существует несколько мнений о том, стоит ли продолжать антиангиогенную терапию после прогрессирования на фоне ХТ с поддержкой препаратом, блокирующим неоангиогенез.

Сторонники продолжения лечения антиангиогенными препаратами апеллируют к гипотезе о быстром обратном росте патологической сосудистой сети в опухоли после отмены таргетной терапии [16]. Например, данные предклинической работы на культуре опухоли, где было показано, что при добавлении антиангиогенной терапии интенсивность васкуляризации опухоли снижается приблизительно на 80%. В то же время при отмене препарата возобновление роста новой сосудистой сети до прежнего состояния достигается за 7 дней, вероятно, за счет мощной активизации блокированного ранее каскадного сигнального пути [20]. Поэтому многие исследователи предлагают при прогрессировании заболевания производить смену цитотоксической терапии, при этом продолжать ранее начатое антиангиогенное лечение.

Противники данной идеи говорят о проблеме изменения биологии опухоли при использовании таргетных антиангиогенных препаратов на ранних этапах лечения. В литературе существует несколько работ, посвященных этому вопросу. По мнению ученых, длительная антиангиогенная терапия вызывает адаптивный опухолевый ответ на антиангиогенный препарат, который проявляется в виде активизации альтернативных сигнальных путей, приводящих к реваскуляризации опухоли [9]. А также на фоне такой терапии направленного действия может происходить изменение биологии злокачественной клетки и появление у нее новых свойств. В частности, на доклинической модели было показано, что длительная антиангиогенная терапия приводит к развитию такого феномена, как «уклоняющаяся резистентность», проявляющаяся в виде усиления инвазивных свойств опухоли и активизации процесса отдаленного метастазирования [27]. Поэтому многие скептики не рекомендуют в некоторых ситуа-

циях раннее начало антиангиогенной терапии в лечении некоторых видов опухолей.

Сомневающиеся говорят о трудности решения вопроса, продолжать или нет антиангиогенную терапию тем же препаратом при прогрессировании заболевания, поскольку увеличение опухолевого очага в размерах может быть объяснено разными причинами. В одном случае это может быть рост самого опухолевого очага при истинном прогрессировании, тогда необходима замена цитостатического лечения при возможности продолжения проводимой ранее антиангиогенной терапии [10]. В другом случае, наоборот, увеличение опухолевого узла может быть обусловлено активными процессами неоангиогенеза и возобновлением роста сосудистой сети вокруг опухоли. В этой ситуации не так важна замена цитостатической терапии, как отмена или назначение антиангиогенного препарата с другим механизмом действия.

На сегодняшний день этот вопрос остается нерешенным и требует обсуждения. Каждый может занять определенную позицию и в будущем, очевидно, исследования в этой области будут продолжены для достижения ясности и четкости в тактике использования препаратов направленного действия.

В литературе в настоящее время встречаются две публикации, в которых введение бевацизумаба продолжалось в двух линиях ХТ, следующих друг за другом у больных распространенным РЯ (табл. 1). В большинстве случаев это были 1 и 2-я линии ХТ. Работа G.McCann и соавт. является ретроспективной и наиболее подробной по изучению продолжения терапии бевацизумабом при рецидивах РЯ [23].

В исследование были включены 36 больных РЯ после 1-й линии ХТ или ХТ по поводу рецидива заболевания, при этом с ХТ обязательно назначался бевацизумаб, и необходимым условием было достижение полной клинической ремиссии по критериям RECIST или критериям Растина. Больные, которые получали бевацизумаб в качестве поддерживающего лечения после ХТ, не включались в анализ. В итоге из этих 36 больных 17 пациенток продолжили получать терапию с бевацизумабом после возникновения рецидива, а 19 пациенток получали только цитостатическую терапию. Комбинации с бевацизумабом, используемые при рецидивах заболевания, в большинстве случаев были платиносодержащими, или таргетный препарат комбинировался с еженедельным паклитакселом, топотеканом или гемцитабином. Так, у больных, продолживших получать бевацизумаб при рецидиве заболевания, отмечалось статистически значимое увеличение медианы ВДП по сравнению с больными, получающими только цитостатики: 10,9 и 3,4 мес соответственно ($p=0,0012$); рис. 2.

Однако эти различия не отразились на ПЖ больных: 23,1 и 25,8 мес ($p=0,7244$). В среднем временной промежуток между окончанием бевацизумабсодержащей линии ХТ и реиндукцией терапии с бевацизумабом составило около 7,4 мес, при этом не было отмечено корреляции между длительностью интервала без бевацизумаба и общим ответом на лечение. Общий ответ (полный, частичный ответ и стабилизация) на лечение оказался выше в группе больных, получавших бевацизумаб повторно при рецидивах заболевания: 88% против 50% у больных, не получавших бевацизумаб ($p=0,012$).

Авторы выдвигают предположение, что одной из возможных причин, обеспечившей увеличение безрецидивной выживаемости и частоты объективных ответов (ЧОО) на повторное назначение бевацизумаба, может оказаться особенность механизма действия данного препарата.

Таблица 2. Исследования по изучению таргетных агентов во 2-й линии ХТ после прогрессирования на терапии 1-й линии с их использованием

Автор/название	п	Опухоль	Схема лечения	ЧОО, %	ВДП, мес	ПЖ, мес
BRIT [14]	1953	мКРР	Х/ХТ ХТ ХТ + Бев	69,9 80,9 78,6	3,6 9,5 19,2	12,6 19,9 31,8
ARIES [7]	1546	мКРР	Х/ХТ ХТ ХТ + Бев	–	5,2 8,5 16,3	– 7,5 14,1
TML1 [4]	820	мКРР	ХТ ХТ + Бев	54 69	4,1 5,2	9,8 11,2
ВЕВҮР [19]	185	мКРР	ХТ ХТ + Бев	18 27	5,2 6,7	16 16,5
A.Fabi, 2012 [11]	35	Her2-мРМЖ	ХТ/ГТ ХТ/ГТ + Бев	11,4 13,1	6,8 17,1	–
G.Minckwitz, 2011 [32]	156	Her2 + мРМЖ	ХТ ХТ + Трас	27 48	5,6 8,2	13,3 18,8

Примечание. Х/ХТ – отсутствие химиотерапии, Трас – трастузумаб.

На доклинических моделях было показано, что помимо всем нам известного механизма действия бевацизумаба, направленного на блок пролиферации эндотелиальных клеток и в результате невозможности формирования новой сосудистой сети в опухоли, использование бевацизумаба позволяет достичь нормальной васкуляризации опухоли, характерной для окружающих непораженных тканей, тем самым снижая интерстициальное давление внутри нее, а это в свою очередь приводит к более эффективному проникновению цитостатического препарата в опухолевую ткань, тем самым увеличивая цитостатическую активность препаратов [15].

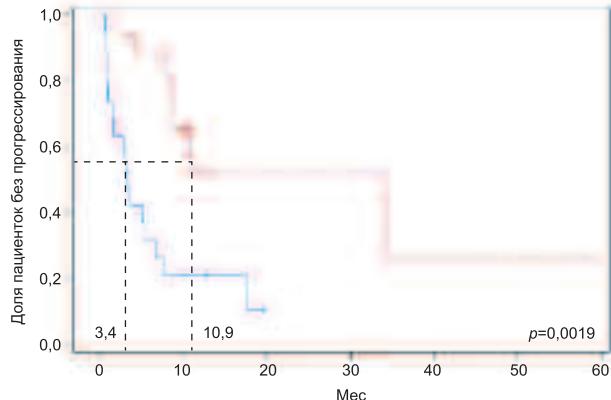
Одним из клинических доказательств изложенного факта могут служить результаты исследования AURELIA. В это исследование включались больные с платинорезистентным РЯ (т.е. светлый промежуток составил менее 6 мес), получавших комбинации препаратов платины и паклитаксела [31]. У этой категории больных добавление бевацизумаба к монотерапии неплатиновым агентом статистически значимо увеличивало медиану ВДП с 3,4 до 6,7 мес ($p=0,001$) и ЧОО – 12,6 и 30,9%. Наибольшее преимущество было получено при использовании еженедельного паклитаксела совместно с бевацизумабом, при этом большинство больных в терапии 1-й линии получали именно паклитаксел. Возможно, это может быть объяснено механизмом действия бевацизумаба как препарата, опосредованно позволяющего эффективнее проникать цитостатику в глубь опухоли и реализовывать его непосредственные эффекты.

Во второй работе, тоже носящей ретроспективный характер, описаны результаты лечения больных рецидивирующими РЯ, которые получали бевацизумаб с каждой линией ХТ [3]. Таких пациенток оказалось 16, из них 11 получали бевацизумаб либо в комбинации с ХТ, либо в монорежиме на различных дозовых уровнях. Медиана длительности терапии бевацизумабом составляла 9,5 мес. ЧОО оказалась высокой: частичный ответ наблюдался в 50% случаев, стабилизация – в 43,7%. Медиана ПЖ составила 36 мес.

Аналогичный вопрос о продолжении антиангиогенной терапии во 2-й линии после назначения его в 1-й линии активно изучается при других злокачественных опухолях. Первоначально были проанализированы результаты двух ретроспективных исследований при метастатическом колоректальном раке (мКРР) на довольно большой популяции больных. Это исследования BRIT и ARIES [7, 14]. В этих работах было показано значительное преимущество в медиане ПЖ у тех больных, кому было продолжено назначение бевацизумаба во 2-й линии терапии после использования его в 1-й линии. Различия в ПЖ в исследовании BRIT составили 11,9 мес, в ARIES – в 6,6 мес (табл. 2).

Полученные данные вдохновили исследователей – были начаты два проспективных исследования (TML-1 и ВЕВҮР) по оценке эффективности 2-й линии ХТ при мКРР с добавлением бевацизумаба у больных, получавших

Рис. 2. Исследование по изучению назначения бевацизумаба в нескольких линиях ХТ: медиана ВДП.



1-ю линию ХТ с бевацизумабом. В этих исследованиях получены не столь впечатляющие результаты, но статистически значимое увеличение ПЖ при добавлении бевацизумаба в исследовании TML1 сохранялось: 9,8 и 11,2 мес ($p=0,0062$) [4]. В работе ВЕВҮР окончательные данные по ПЖ не были продемонстрированы, ВДП составляет 5,2 и 6,7 мес ($p=0,0072$) [19]. При этом в исследовании TML1 в 77% случаев бевацизумаб был закончен менее чем за 6 нед до начала 2-й линии ХТ. Аналогичная работа по изучению бевацизумаба во 2-й линии ХТ у больных немелоклеточным раком легкого после 1-й линии ХТ, содержащей бевацизумаб, была начата в 2011 г. (исследование AvaALL), предварительные данные этого исследования ожидаются [13].

Метастатический РМЖ (мРМЖ) не стал исключением. В литературе встречается исследование по изучению продолжения бевацизумаба в рамках 2-й линии терапии после использования этого препарата в 1-й линии у больных с Her2-негативным мРМЖ [11]. В работу включено не большое число больных (n=35). Медиана ВДП оказалась выше у больных, получавших бевацизумаб во 2-й линии ХТ в качестве поддерживающего лечения: 6,8 и 17,1 мес. При этом у больных, которые получали гормонотерапию (ГТ), добавление бевацизумаба в качестве поддерживающего лечения статистически значимо увеличивало медиану ПЖ: 4,1 и 13 мес ($p=0,05$).

Аналогичная проблема изучалась у больных Her2-позитивным РМЖ, получающих трастузумаб в 1-й линии ХТ. Этому вопросу посвящено не одно наблюдательное ретроспективное исследование, а также множество нерандомизированных проспективных работ [21]. Систематизированный анализ ретроспективных и четырех проспективных работ у больных HER2-позитивным мРМЖ продемонстрировал преимущество при продолжении трастузумаба в рамках 2-й линии ХТ после использования его в 1-й линии. Медиана ВДП составляет 26 нед, при этом в

комбинации трастузумаба с капецитабином эта цифра возросла до 30,3 нед. Эти данные привели к инициализации двух проспективных исследований III фазы по изучению назначения трастузумаба во 2-й линии ХТ в сравнении с ХТ без назначения таргетных агентов у больных Her2-позитивным мРМЖ, получающих трастузумаб в 1-й линии ХТ (исследования PANDORA и THOR), результаты которых еще не опубликованы.

Продолжение антиангиогенной терапии после 1-й линии терапии тем же препаратом в рамках 2-й линии лечения приводило в большинстве случаев к большей ЧОО и позитивно отражалось на отдаленных результатах лечения. Не стоит забывать, что большинство исследований носило ретроспективный характер, но в то же время привело к активной разработке проспективных исследований в этом направлении. Намеченная тенденция при различных нозологиях позволяет задуматься о целесообразности продолжения антиангиогенной терапии при прогрессировании заболевания.

РЯ тоже не стал исключением. Ответ на вопрос о целесообразности продолжения бевацизумаба во 2-й линии терапии после его использования в 1-й линии могут дать результаты текущего исследования ENGOT/MITO16. В данную работу планируется включить 470 больных с пластиночувствительным рецидивом РЯ после прогрессирования на 1-й линии терапии с добавлением бевацизумаба.

В исследовании планируется 2 группы: в 1-й группе пациенты будут получать платиносодержащую ХТ, во 2-й группе к ХТ будет добавлен бевацизумаб в дозе 15 мг/кг. В дальнейшем планируется провести стратификационный анализ в зависимости от времени без лечения бевацизумабом между линиями ХТ и бесплатным интервалом. Результаты исследования ожидаются в будущем и, возможно, дадут нам исчерпывающие ответы.

В заключение следует отметить, что лечение РЯ остается актуальной проблемой с множеством нерешенных вопросов, требующих дополнительного исследования. В этой работе была выполнена попытка отметить основные тенденции в лечении РЯ, учитывая современные лекарственные возможности. Согласно данным последних исследований бевацизумаб занимает твердую позицию в современном понимании терапии 1-й линии распространенного РЯ. А результаты последних исследований, определивших более четко категорию больных, которые получат несомненную пользу от назначения бевацизумаба, позволяют рационально использовать дорогостоящее лечение. Более того, чем больше новых данных мы накапливаем в процессе изучения РЯ, тем больше актуальных и сложных вопросов возникает. Вероятно, результаты многих исследований, о которых говорилось выше, позволят нам в будущем четко планировать стратегию лечения столь непростого заболевания.

Литература

1. Тюляндін С.А., Покатаев И.А., Тюляндіна А.С. и др. Лечение распространенного рака яичников: итоги работы отделения клинической фармакологии и химиотерапии РОНЦ РАМН им. Н.Н.Блохина за 1993–2010 гг. М: Вестн. РАМН, 2011; 12: 4–9.
2. Armstrong D, Bundy B, Wenzel L et al. Phase III randomized trial of intravenous cisplatin and paclitaxel vs an intensive regimen of intravenous paclitaxel, intraperitoneal cisplatin, and intraperitoneal paclitaxel in stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *N Engl J Med* 2006; 354: 34–43.
3. Bansal G, Shulimovich M, Ratnarajah G et al. Clinical benefit and toxicity of continuing bevacizumab containing chemotherapies in patients with recurrent ovarian cancer. *Cancer Therapy* 2012; 8: 184–90.
4. Bennouna J, Sastre J, Arnold D et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 29–37.
5. Burger RA, Brady MF, Bookman MA et al. The incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 2473–83.
6. Chan J, Brady JM, Penson R et al. Phase III trial of every-3-weeks paclitaxel vs. dose dense weekly paclitaxel with carboplatin ± bevacizumab in epithelial ovarian, peritoneal, fallopian tube cancer: GOG 262 (NCT01167712). *Int J Gynecol Cancer* 2013; 23 (Suppl. 8). Abstr.
7. Cohn AL, Bekaii-Saab T, Bendell JC et al. Clinical outcomes in bevacizumab treated patients with metastatic colorectal cancer: results from ARIES observational cohort study and confirmation of BRiTE data on BV beyond progression. *J Clin Oncol* 2010; 28 (Suppl. 15s). Abstr 3596.
8. du Bois A et al. AGO-OVAR 12: a randomized placebo-controlled gcig/engot-intergroup phase III trial of standard frontline chemotherapy ± nintedanib for advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2013; 23 (Suppl. 8). Abstr.
9. Ebos J, Lee CR, Cruz-Munoz W et al. Accelerated metastasis after short-term treatment with a potent inhibitor of tumor angiogenesis. *Cancer Cell* 2009; 15: 232–9.
10. Ellis LM, Hicklin DJ. VEGF-targeted therapy: mechanisms of anti-tumour activity. *Nat Rev Cancer* 2008; 8: 579–91.
11. Fabi A, Russillo M, Ferretti G et al. Maintenance bevacizumab beyond first-line paclitaxel plus bevacizumab in patients with Her2-negative hormone receptor-positive metastatic breast cancer: efficacy in combination with hormonal therapy. *BMC Cancer* 2012; 12: 1–7.
12. Gore M, Harrias M. Chemotherapy for epithelial ovarian cancer – treatment at first diagnosis. *The Lancet Oncol* 2002; 3: 529–36.
13. Gridelli C, Bennouna J, Castro J et al. Randomized Phase IIIb Trial Evaluating the Continuation of Bevacizumab Beyond Disease Progression in Patients with Advanced Non-Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer after First-Line Treatment with Bevacizumab Plus Platinum-Based Chemotherapy: Treatment Rationale and Protocol Dynamics of the AvAALL (MO22097) Trial. *Clinical Lung Cancer* 2011; 12 (6): 407–11.
14. Grothey A, Sugrue MM, Purdie DM et al. Bevacizumab beyond first progression is associated with prolonged overall survival in metastatic colorectal cancer: results from a large observational cohort study (BRiTE). *J Clin Oncol* 2008; 26: 5326–34.
15. Jain RK. Normalization of tumor vasculature: An emerging concept in antiangiogenic therapy. *Science* 2005; 307: 58–62.
16. Jayson G, Hicklin D, Ellis L et al. Antiangiogenic therapy – evolving view based on clinical trial results. *Nat Rev Clin Oncol* 2012; 14 (9): 297–303.
17. Kassin SK, El-Salaby EM, Fayed ST et al. Vascular endothelial growth factor and interleukin-8 are associated with poor prognosis in epithelial ovarian cancer patients. *Clin Biochem* 2004; 37 (5): 363–9.
18. Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F et al. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1331–8.
19. Mast G, Loupakis F, Salvatore L et al. Second-line chemotherapy with or without bevacizumab in metastatic colorectal cancer patients who progressed to a first-line treatment containing bevacizumab: Updated results of the phase III BEBYP trial by the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *JCO* 2013; 31. Abstr. 3615.
20. Mancuso M, Davis R, Norberg S et al. Rapid vascular regrowth in tumors after reversal of VEGF inhibition. *J Clin Invest* 2006; 116 (10): 2610–21.
21. Mannocci A, De Feo E, de Waure C et al. Use of trastuzumab in HER2-positive metastatic breast cancer beyond disease progression: a systematic review of published studies. *Tumori* 2010; 96: 385–91.
22. Margolin K, Gordon MS, Holmgren E et al. Phase Ib trial of intravenous recombinant humanized monoclonal antibody to vascular endothelial growth factor in combination with chemotherapy in patients with advanced cancer: pharmacologic and long-term safety data. *J Clin Oncol* 2001; 19: 851–6.
23. McCann GA, Smith B, Backes FJ et al. Recurrent ovarian cancer: Is there a role for re-treatment with bevacizumab after an initial complete response to a bevacizumab-containing regimen? *Gynecologic Oncol* 2012; 127: 362–6.
24. Neijt JP, Engelholm SA, Tuxen MK et al. Exploratory phase III study of paclitaxel and cisplatin vs paclitaxel and carboplatin in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3084–92.
25. Oza AM, Perren TJ, Swart AM et al. ICON7: Final overall survival results in the GCIG phase III randomized trial of bevacizumab in women with newly diagnosed ovarian cancer. *Eur J Cancer* 2013; 49 (Suppl. 3): LBA6.
26. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optim-

- mally resected III stage, ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3194–200.
27. Paez-Ribes M, Allen E, Hudock J et al. Antiangiogenic therapy elicits malignant progression of tumors to increased local invasion and distant metastasis. *Cancer Cell* 2009; 15: 220–31.
28. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 2484–96.
29. Pignata S, Scambia G, Lauria R et al. A randomized multicenter phase III study comparing weekly versus every 3 week carboplatin plus paclitaxel in patients with advanced ovarian cancer: multicentre Italian trial on ovarian cancer (MITO-7): European Network of Gynecological Oncological Trial Group (ENGOT-ov-10). *Gynecologic Cancer Inter Group (GCIG) trial. J Clin Oncol* 2013; 31. Abstr. LBA 5501.
30. Press JZ, de Luca A, Boyd N et al. Ovarian carcinomas with genetic and epigenetic BRCA 1 loss have distinct molecular abnormalities. *BMC Cancer* 2008; 8: 17.
31. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B et al. Bevacizumab Combined With Chemotherapy for Platinum – Resistant Recurrent Ovarian Cancer: The AURELIA Open-Label Randomized Phase III Trial. *JCO* 2014; 32 (13): 1302–8.
32. von Minckwitz G, Schwedler K, Schmidt M et al. Final overall survival analysis of the TBP phase III study (GBG 26/BIG 3-05): capecitabine vs capecitabine trastuzumab in patients with HER2-positive metastatic breast cancer progressing during trastuzumab treatment. *Cancer Res* 2010; 70 (Suppl. 24): 459s. Abstr. P6-14-05.

Современные возможности персонализированной терапии метастатической меланомы кожи

С.А.Проценко¹, А.В.Новик^{1,2}, З.Ю.Ахаева¹, А.С.Жабина¹, Е.Н.Имянитов¹, А.И.Семенова¹

¹ФГБУ Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н.Петрова Минздрава России, Санкт-Петербург;

²ГБОУ ВПО Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия Минздрава России

Резюме

В последние годы отмечается значительный прогресс в лечении метастатической меланомы (ММ). Появление новых таргетных лекарственных препаратов способствует персонализации противоопухолевой терапии с высокой ожидаемой эффективностью. BRAF-ингибиторы достоверно увеличивают безрецидивную и общую выживаемость, частоту объективных ответов у больных ММ. Вемурафениб является первым селективным BRAF-ингибитором, зарегистрированным в России. В данной статье приводится анализ современных данных по клиническому применению препарата у больных диссеминированной меланомой кожи.

Ключевые слова: метастатическая меланома, таргетная терапия, BRAF-ингибиторы, вемурафениб.

Modern options in personalized therapy of metastatic cutaneous melanoma

S.A.Protsenko, A.V.Novik, Z.Yu.Akhaeva, A.S.Zhabina, E.N.Imyanitov, A.I.Semenova

Summary

A great progress was recently achieved in metastatic melanoma therapy. New targeted therapies allow high efficacy expectations for personalized treatment approaches. BRAF-inhibitors significantly increase time to progression, overall survival and response rate in malignant melanoma patients. Vemurafenib is the first registered in Russia drug of this type. Current clinical data review on vemurafenib is presented in this paper.

Key words: metastatic melanoma, targeted therapy, BRAF-inhibitors, vemurafenib.

Сведения об авторах

Проценко Светлана Анатольевна – д-р мед. наук, зав. отд-нием химиотерапии и инновационных технологий, вед. науч. сотр. отд. терапевтической онкологии ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова Минздрава России

Новик Алексей Викторович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния химиотерапии и инновационных технологий ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова Минздрава России, доц. каф. онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии ГБОУ ВПО СПб ГПМА Минздрава России

Ахаева Зинаида Юсуповна – аспир. отд. терапевтической онкологии ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова Минздрава России
Жабина Альбина Сергеевна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд-ния химиотерапии с паллиативной помощью ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова Минздрава России

Имянитов Евгений Наумович – д-р мед. наук, проф., рук. лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова Минздрава России

Семенова Анна Игоревна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд-ния химиотерапии и инновационных технологий ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова Минздрава России

Актуальность

В настоящее время вопросы, связанные с ранней диагностикой, скринингом, лекарственной терапией меланомы кожи, стали весьма актуальны. Возросший интерес к проблеме продиктован, с одной стороны, повсеместным интенсивным ростом заболеваемости, а с другой – очевидным прогрессом современной персонализированной противоопухолевой терапии диссеминированной мела-

номы. Ежегодно в мире регистрируется около 200 тыс. новых случаев меланомы кожи и около 65 тыс. смертей от этой патологии. По прогнозу Всемирной организации здравоохранения в ближайшие 10 лет заболеваемость меланомой кожи в мире увеличится на 25% [17, 35].

В Российской Федерации в структуре онкологической заболеваемости меланома кожи составляет 1,9% у женщин и 1,2% у мужчин. Однако по интенсивности роста заболе-