

Применение бевацизумаба при метастатическом колоректальном раке в условиях дневного стационара регионального онкологического диспансера

Т.А. Мальшева¹, О.А. Орлов²

¹ГБУЗ Пермского края «Пермский краевой онкологический диспансер»;

²ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России

Контакты: Татьяна Александровна Мальшева Doctoron@mail.ru

Задачи. Провести ретроспективный анализ терапии 1-й линии с включением бевацизумаба, которую получали пациенты с метастатическим колоректальным раком (мКРР) на базе ГБУЗ ПК «Пермский краевой онкологический диспансер» (ГБУЗ ПК ПКОД).

Методы. Анализ результатов лечения 28 пациентов, получавших терапию первой линии с включением бевацизумаба по поводу мКРР в ГБУЗ ПК ПКОД. Пациенты получали бевацизумаб в первой линии терапии в дозе 5 мг/кг 1 раз в 2 нед или 7,5 мг/кг 1 раз в 3 нед, в сочетании с курсами FOLFOX, XELOX или с капецитабином в монорежиме до прогрессирования заболевания. При первом прогрессировании больные продолжали получать бевацизумаб со сменой режима химиотерапии (ХТ), если это позволяло общее состояние.

Результаты. Контроля заболевания удалось добиться в 21 (75 %) случае. Полная ремиссия отмечена у 3 (10,7 %) пациентов, частичная ремиссия у 9 (32,15 %), стабилизация у 9 (32,15 %) и прогрессирование заболевания у 7 (25,0 %). Медиана времени до прогрессирования составила 12 мес (от 4 до 36 мес). У 9 (35,7 %) больных удалось после терапии провести оперативное лечение по поводу метастазов в печени с резекцией R0. Медиана выживаемости составляет 25 мес.

Выводы. Данные, полученные при ретроспективном анализе, соответствуют данным международных клинических исследований бевацизумаба в терапии мКРР. Длительная терапия с включением бевацизумаба в первой линии терапии мКРР с последующей поддерживающей терапией до прогрессирования и продолжением терапии во 2-й линии со сменой режима ХТ до прогрессирования заболевания позволила увеличить непосредственную эффективность и улучшить показатели выживаемости пациентов. Бевацизумаб показал хорошую переносимость и не увеличивал токсичность ХТ.

Ключевые слова: метастатический колоректальный рак, бевацизумаб, таргетная терапия, первая линия терапии, поддерживающая терапия

Bevacizumab use in metastatic colorectal cancer in the facilities of day hospital of Regional oncology dispensary

T.A. Malysheva¹, O.A. Orlov²

¹Perm Regional Oncology Dispensary;

²Academician E.A. Vagner Perm State Medical Academy, Ministry of Health of Russia

Purpose. To conduct retrospective analysis of first line therapy with bevacizumab received by patients treated in Perm Regional Oncology Dispensary.

Methods. Analysis of treatment results of 28 patients who received first line metastatic colorectal cancer (mCRC) treatment including bevacizumab in Perm Regional Oncology Dispensary. Patients received bevacizumab 5 mg/kg every 2 weeks or 7.5 mg/kg every 3 weeks in combination with FOLFOX, XELOX or capecitabine monotherapy in first line treatment until disease progression. Patients continued bevacizumab with change of chemotherapy regimen after first disease progression if it was possible due to performance status.

Results. Disease control was reached in 21 (75 %) cases. Complete remission was detected in 3 (10.7 %) of patients, partial remission in 9 (32.15 %), disease stabilization in 9 (32.15 %) and disease progression in 7 (25.0 %) of patients. Median time to progression was 12 months (from 4 to 36 months). R0 liver metastases resection was performed in 9 (35.7 %) patients after treatment. Median Overall Survival was 25 months.

Conclusions. The results of retrospective analysis are in line with the data of International Clinical Trials of bevacizumab in the mCRC therapy. Continuous bevacizumab treatment from first line with the following maintenance until disease progression and further continuation in second line treatment with the chemotherapy regimen change until progression made possible to increase the efficacy and survival of patients. Bevacizumab demonstrated good tolerability and did not increase toxicity of chemotherapy.

Key words: metastatic colorectal cancer, bevacizumab, targeted therapy, first line treatment, maintenance therapy

Введение

Колоректальный рак (КРР) в Российской Федерации (РФ) занимает 2-е место как в структуре заболе-

ваемости, так и в структуре смертности от злокачественных новообразований. В РФ в 2012 г. диагноз КРР был впервые поставлен 54 771 пациенту, 38 859 человек

умерло от данного заболевания [1]. Значительную часть вновь диагностированных пациентов составляют больные с IV стадией заболевания. Общее соотношение заболеваемости и смертности в РФ отражает проблемы поздней диагностики, отсутствие программ национального скрининга и стандартизированных подходов к лечению данной патологии. Развитие таргетной терапии является одним из наиболее важных достижений современной онкологии. Применение таргетных препаратов в сочетании со стандартными режимами химиотерапии (ХТ) позволило увеличить общую продолжительность жизни до 20 мес и более.

Одним из первых и в настоящее время наиболее изученных таргетных препаратов, зарегистрированных для лечения метастатического КРР (мКРР), является Авастин® (бевацизумаб). Авастин® («Ф. Хоффманн – Ля Рош Лтд.», Швейцария) – это гуманизованное моноклональное антитело к сосудистому эндотелиальному фактору роста (VEGF). Эффективность и безопасность применения Авастина в первой линии терапии мКРР была доказана в целом ряде клинических исследований и наблюдательных программ.

Эффективность и оптимальная продолжительность применения Авастина до прогрессирования заболевания в первой линии терапии была доказана в рандомизированном исследовании III фазы NO 16966 [2], в котором режимы FOLFOX/XELOX использовались с включением Авастина или без него. Пациенты, получавшие Авастин, достигли достоверного преимущества во времени до прогрессирования в 1,4 месяца – 9,4 месяца против 8,0 месяцев у получавших только ХТ (ОР (отношение рисков) 0,83; 97,5 % ДИ (доверительный интервал) 0,72–0,95; $p = 0,0023$). Наибольший выигрыш наблюдался у тех пациентов, которые получали терапию Авастином до прогрессирования (29 %). У них выживаемость без прогрессирования (ВБП) была выше на 2,5 мес против тех, кто получал только ХТ до прогрессирования: 10,4 против 7,9 мес (ОР 0,63; 97,5 % ДИ 0,52–0,75; $p = 0,0001$).

Преимущество применения Авастина в поддерживающей терапии мКРР было доказано в ряде исследований, в том числе в исследовании MACRO [3], где сравнивались режимы XELOX в комбинации с Авастином до прогрессирования и проведение 6 курсов XELOX в комбинации с Авастином, с последующей поддерживающей монотерапией Авастином. Общая выживаемость (ОВ) в этих группах составила 23,2 и 20,0 мес соответственно (ОР 1,05; 95 % ДИ 0,85–1,30; $p = 0,65$). Частота объективного ответа составила 47 и 49 %, а медиана ВБП – 10,4 и 9,7 мес соответственно (ОР 1,10; 95 % ДИ 0,89–1,35; $p = 0,38$). Следовательно, продолжение комбинированной терапии по схеме XELOX и Авастином имеет эффективность, сходную с эффективностью поддерживающей монотерапии Авастином. Данная стратегия, обеспечивая сопоста-

вимые показатели ОВ, частоты объективного ответа (ЧОО) и ВБП, позволяет сохранить пациентам хорошее качество жизни и снижает кумулятивную токсичность.

В исследовании CONCEPT [4], где сравнивались режимы FOLFOX7 в комбинации с Авастином до прогрессирования с переводом пациентов после 8 курсов на поддерживающую терапию лейковорином и 5-фторурацилом в комбинации с Авастином, с последующим возвращением к режиму FOLFOX7 с Авастином, парадоксальным оказалось то, что пациенты, получавшие менее интенсивную схему лечения, имели выигрыш в медиане ВБП в 4,6 мес: 12,0 мес против 7,4 мес соответственно (ОР 0,53; 95 % ДИ 0,29–0,99; $p = 0,047$), что, очевидно, связано с уменьшением кумулятивной токсичности и возможностью получать специфическую терапию более длительное время.

Исследование CAIRO 3 [5] также доказало достоверное преимущество поддерживающей терапии Авастином в сочетании с капецитабином после 6 курсов терапии CAPOX в комбинации с Авастином по показателям ВБП. В частности, ВБП от начала поддерживающей терапии до второго прогрессирования заболевания (первичная конечная точка исследования) составила 11,7 мес в группе поддерживающей терапии против 8,5 мес в группе наблюдения (ОР 0,67; $p < 0,0001$), а ВБП от начала поддерживающей терапии до первого прогрессирования заболевания была более чем в 2 раза выше в группе поддерживающей терапии – 8,5 мес против 4,1 мес в группе наблюдения – (ОР 0,43 (0,36–0,52); $p < 0,0001$).

Эффективность Авастина в качестве терапии 2-й линии после прогрессирования заболевания на фоне терапии первой линии с включением Авастина была доказана в исследовании III фазы ML18147 [6], где после прогрессирования пациентам была произведена смена линии ХТ с продолжением или без введения Авастина. В данном исследовании было показано, что продолжение Авастина во 2-й линии терапии со сменной режимом ХТ обеспечивает увеличение ОВ с 9,8 мес до 11,2 мес (ОР 0,81; 95 % ДИ 0,69–0,94; $p = 0,0062$), и ВБП с 4,1 мес до 5,7 мес (ОР 0,67; 95 % ДИ 0,58–0,78; $p < 0,0001$). Показатели выживаемости рассчитывались от начала терапии 2-й линии. Профиль безопасности Авастина не отличался от других исследований.

Кроме рандомизированных клинических исследований, хотелось бы обратить внимание на 2 наблюдательных исследования BRITE [7] и ARIES [8], в которых отмечалось достоверное увеличение медиан выживаемости после первого прогрессирования при продолжении Авастина после первого прогрессирования по сравнению с терапией 2-й линии без Авастина. Данный показатель составил 16,3 мес против 8,5 мес (ОР 0,41; 95 % ДИ 0,34–0,49; $p < 0,001$) и 19,2 мес против 9,5 мес (ОР 0,48; $p < 0,001$) в исследованиях ARIES и BRITE соответственно.

Согласно второму промежуточному анализу Российской наблюдательной программы АЯКС [9], лишь немногим более половины пациентов (51,1 %) продолжали получать Авастин после прогрессирования на 1-й линии терапии с включением Авастина.

Материалы и методы

Проанализировано 28 пациентов с мКРР, получавших терапию Авастином в первой линии с 2007 по 2014 г., срок наблюдения за которыми составляет более 3 лет (медиана времени наблюдения 42 мес). В данной группе больных у 15 (53,6 %) диагностирован рак ободочной кишки и у 13 (46,4 %) – рак прямой кишки. Медиана возраста пациентов составляет 54 года (от 28 до 72 лет). У 8 (28,6 %) больных отмечалась диссеминация заболевания после радикального лечения в анамнезе (2 пациента на момент постановки диагноза имели I стадию заболевания, 2 – II стадию, 4 – III стадию). Четыре пациента, имевшие на момент постановки диагноза III стадию заболевания, получали адъювантную терапию в анамнезе. Медиана безрецидивной выживаемости у данных пациентов составила 29 мес (от 4 до 48 мес). Остальные 20 (71,4 %) больных были с впервые выявленной IV стадией заболевания. Из них у 16 (80 %) проведены циторедуктивные операции на первичной опухоли. KRAS-статус определен у 4 (14,3 %) пациентов, мутация обнаружена в 1 случае. До начала лечения в общей группе ($n = 28$) отмечались следующие метастатические очаги: метастазы в легких у 7 пациентов, метастазы в печени у 21, и метастазы других локализаций – у 8 пациентов.

Пациенты получали Авастин в первой линии терапии в дозе 5 мг/кг 1 раз в 2 недели или 7,5 мг/кг 1 раз в 3 недели, в сочетании с курсами FOLFOX, XELOX или Кселоды в монорежиме до прогрессирования заболевания. При первом прогрессировании пациенты продолжали получать Авастин со сменой режима ХТ, если это позволяло общее состояние больных. Из 28 пациентов 9 (32,2 %) человек получили Авастин в качестве 2-й линии терапии после первого прогрессирования на терапии с включением Авастина (из них у 4 пациентов отмечалось прогрессирование на фоне индукционной терапии и у 5 пациентов на фоне поддерживающей терапии с включением Авастина), 15 (53,6 %) пациентов получали Авастин в поддерживающем режиме: в качестве монотерапии (11 больных – 73,3 %) и в комбинации с фторпиримидинами (4 человека – 26,7 %). Тринадцать (46,3 %) пациентов не получили поддерживающей терапии с включением Авастина по следующим причинам: у 4 пациентов отмечалось прогрессирование на фоне индукционной терапии и они были переведены на терапию 2-й линии с включением Авастина, 3 пациентам после индукционной терапии была выполнена резекция печени R0 и они были оставлены под наблюдение, 1 больной отказался от дальнейшей терапии после проведения индукцион-

ной терапии, 5 пациентов закончили индукционную терапию до публикации результатов исследований, подтверждающих целесообразность проведения поддерживающей терапии с включением Авастина.

Результаты

Контроля заболевания удалось добиться в 21 (75 %) случае. Полная ремиссия отмечена у 3 (10,7 %) пациентов, частичная ремиссия у 9 (32,15 %), стабилизация у 9 (32,15 %) и прогрессирование заболевания у 7 (25,0 %) пациентов. Медиана времени до прогрессирования составила 12 мес (от 4 до 36 мес). До настоящего времени из общего количества пациентов умерло от прогрессирования 16 (57,2 %). Медиана ОВ составила 25 мес (от 2 до 68 мес). У 9 (35,7 %) пациентов удалось после проведенного лечения провести оперативное лечение по поводу метастазов в печени в объеме гемигепатэктомии или резекции печени, с резекцией R0. В периоперационном периоде у данных больных не отмечалось случаев кровотечений или осложнений заживления ран, связанных с терапией с включением Авастина.

Переносимость терапии с включением Авастина.

Учитывая, что 10 пациентов были пожилого возраста, у 6 из них до начала противоопухолевой терапии с включением Авастина отмечались сопутствующие заболевания в виде артериальной гипертензии, сердечно-сосудистой патологии. Среди них было отмечено 3 (50 %) случая декомпенсации артериальной гипертензии, которые были купированы адекватной гипотензивной терапией. В 3 (10,7 %) случаях отмечены осложнения в виде тромбоцитопении от I до III степени, в 1 случае это сопровождалось развитием геморрагического синдрома. Еще 1 пациенту была отменена терапия Авастином из-за нарушения ритма сердца, по типу пароксизма фибрилляции предсердий. Увеличения токсичности ХТ отмечено не было.

Заключение

В данной работе представлен опыт применения Авастина в первой линии терапии мКРР у 28 пациентов, срок наблюдения за которыми позволяет оценить динамику. Пациенты получали Авастин в первой линии терапии в дозе 5 мг/кг 1 раз в 2 недели или 7,5 мг/кг 1 раз в 3 недели, в сочетании с курсами FOLFOX, XELOX или Кселоды в монорежиме до прогрессирования заболевания. При первом прогрессировании больные продолжали получать Авастин со сменой режима ХТ, если это позволяло общее состояние пациентов. Контроль заболевания удалось добиться в 21 (75 %) случае. У 9 (35,7 %) пациентов удалось после проведенного лечения провести оперативное лечение по поводу метастазов в печени в объеме гемигепатэктомии или резекции печени, с резекцией R0. Медиана выживаемости составляет 25 мес. Данные, полученные при ретроспективном анализе, соответствуют данным международных

клинических исследований Авастина в терапии мКРР. Большинство пациентов после окончания индукционной терапии с включением Авастина получали этот препарат в качестве поддерживающей терапии в монорежиме или в комбинации с фторпиримидинами, а так-

же во 2-й линии терапии после терапии с включением Авастина, что позволило увеличить непосредственную эффективность и улучшить показатели выживаемости пациентов. Авастин показал хорошую переносимость и не увеличивал токсичность ХТ.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2013.
2. Saltz L.B., Clarke S., Díaz-Rubio E. et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008;26(12):2013–9.
3. Díaz-Rubio E., Gómez-España A., Massutí B. et al. First-line XELOX plus bevacizumab followed by XELOX plus bevacizumab or single-agent bevacizumab as maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer: the phase III MACRO TTD study. *Oncologist* 2011;17(1):15–25.
4. Hochster H.S., Grothey A., Hart L. et al. Improved time to treatment failure with an intermittent oxaliplatin strategy: results of CONCePT. *Ann Oncol* 2014;25(6):1172–8.
5. Koopman M., Simkens L., May A.M. et al. Final results and subgroup analyses of the phase 3 CAIRO3 study: Maintenance treatment with capecitabine + bevacizumab versus observation after induction treatment with chemotherapy + bevacizumab in metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 2014;32:5s (suppl; abstr 3504).
6. Bennouna J., Sastre J., Arnold D. et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(1):29–37.
7. Grothey A., Sugrue M.M., Purdie D.M. 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.
8. Cohn A.L., Bekaii-Saab T., Bendell J.C. et al. Clinical outcomes in bevacizumab (BV)-treated patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Results from ARIES observational cohort study (OCS) and confirmation of BRiTE data on BV beyond progression (BBP). *J Clin Oncol* 2010;28:15s (suppl; abstr 3596).
9. Поддубная И.В., Бичурина С.А., Бобровская Е.В. Использование Авастина в клинической практике у больных метастатическим колоректальным раком. Второй промежуточный анализ наблюдательной программы АЯКС. *Современная онкология* 2014;1(16).