

УДК 616.345/.351-006.6:615.277.3

Т.А. Якушева¹, Л.М. Когония², А.Ю. Федотов³, И.М. Гришина⁴, А.Н. Северцев⁵, Э.Т. Байрамов¹**АВАСТИН В ЛЕЧЕНИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА**¹Городская поликлиника №150, онкологическое отделение, Москва²ФУВ МОНИКИ им В.Ф. Владимирского, Москва³Онкологический диспансер №2 САО, Москвы⁴Городская поликлиника № 52 ЮАО, Москвы⁵НУЗ «Центральная клиническая больница №1» ОАО «Российские железные дороги», Москва**Контактная информация:**

Якушева Татьяна Александровна, врач-онколог онкологического диспансерного отделения

адрес: 119421, Москва, ул. Новаторов, д. 5; **тел.** +7(495)432-90-10;**e-mail:** irinashubina@mail.ru

Статья поступила: 16.09.2010, принята к печати 29.09.2010.

Резюме

Арсенал лекарственных средств для лечения метастатического колоректального рака существенно расширился с внедрением в практику препаратов таргетной терапии, включающих Авастин (Бевацизумаб) – химерное человеческое рекомбинантное антитело против VEGF, которое является первым антиангиогенным препаратом, доказавшим свою эффективность. Добавление Авастина к химиотерапии (оксалиплатин, иринотекан, др.) позволяет значительно увеличить продолжительность жизни (общую и до начала прогрессирования процесса) у пациентов с КРР, получающих первую или вторую линию химиотерапии, что подтверждается результатами большинства рандомизированных контролируемых исследований.

Ключевые слова: таргетная терапия, колоректальный рак, авастин.Т.А. Yakusheva¹, L.M. Kogonia², A.Yu. Fedotov³, P.M. Grishina⁴, A.N. Severtsev⁵, E.T. Bajramov¹**THE EFFECT OF AVASTIN IN TREATMENT OF METASTATIC COLORECTAL CANCER**¹City out-patient hospital №150, oncological department, Moscow²FUV MONIKI named after V.F. Vladimirsky, Moscow³Oncological dispensary №2 NAD of Moscow⁴City out-patient hospital № 52 SAD of Moscow⁵NUZ «Central clinical hospital №1» JSC «Russian railways», Moscow**Abstract**

The drug armamentarium for treatment of metastatic colorectal cancer has been extended with the introduction of target therapy including Avastin (Bevacizumab), chimeric monoclonal humanized antibody raised against VEGF. Avastin is the first effective anti-angiogenic drug. The combination of chemotherapy (Oxaliplatin, Irinotecan etc.) with Avastin increases the survival of patients with colorectal cancer undergone to I or II line of chemotherapy. This was documented by the results of controlled randomized clinical trials.

Key words: target therapy, colorectal cancer, Avastin.**Введение**

Рак толстой кишки – одна из наиболее распространенных злокачественных опухолей, заболеваемость которой возрастает с каждым годом. В структуре онкологической заболеваемости в мире КРР занимает 4 место. По оценке ВОЗ в мире около 1 000 000 человек ежегодно заболевают КРР, который является причиной смерти приблизительно половины из них [1; 5]. Долгое время практически единственным препаратом для лечения распространенного колоректального рака был 5-фторурацил (5-ФУ). Однако результаты его применения были неудовлетворительными: общая выживаемость больных редко превышала 12 мес., а общая эффективность лечения составляла 15–20% (при использовании длительных инфузий) с сохранением эффекта 3–5 мес.

За последние 20 лет в области лекарственного лечения рака были сделаны большие успехи. Появление новых препаратов наряду с развитием хирургии и интервенционной радиологии позволило улучшить результаты лечения метастатического КРР [2; 4].

Радикальное удаление опухоли – первая важнейшая задача любого хирургического вмешательства

ва. К сожалению, даже после радикальных операций не менее 50 % пациентов погибают в различные сроки вследствие появления отдаленных метастазов, что позволяет делать вывод о наличии системного заболевания на момент хирургического лечения. Наиболее высокий риск возникновения отдаленных метастазов существует у пациентов с наличием метастазов в регионарных лимфатических узлах (III стадия) и прорастании опухоли в прилежащую жировую клетчатку или соседние органы (II стадия), а также при наличии ряда других прогностически неблагоприятных факторов. Так, неблагоприятный прогноз имеют пациенты с отдаленными метастазами, опухолью больших размеров, выраженной анемией, высокими уровнями ЛДГ и РЭА. Наличие таких осложнений, как обструкция кишечника или перфорация, также негативно влияет на выживаемость больных.

Этой категории пациентов хирургическое лечение необходимо дополнять адъювантной терапией (уничтожение микрометастазов с целью предупреждения рецидива заболевания). Современные методы диагностики позволяют повысить точность дооперационного стадирования опухолевого процесса и тем самым оптимизировать лечение.

Химиотерапия считается неотъемлемой частью комбинированного и комплексного лечения II–IV стадий КРР. Более чем у 70 % больных раком толстой кишки на различных этапах лечения с адъювантной или паллиативной целью применяется химиотерапия [2; 3].

Значительно расширился арсенал лекарственных средств, применяемых для лечения метастатических форм колоректального рака, связанный как с появлением новых лекарств традиционной химиотерапии, так и с внедрением в практику таргетных препаратов.

Таргетная терапия

Внедрение в клиническую практику препаратов направленного действия (таргетных) меняет не только традиционно применяемую методику клинического изучения лекарственных средств, но, что особенно важно, и всю стратегию лечения в онкологии. Новая стратегия лечения – антиангиогенная терапия – направлена на блокирование роста новых сосудов в опухоли. Ангиогенная активность обусловлена балансом между ангиогенными стимуляторами и природными ингибиторами ангиогенеза. В опухолях находят повышенный уровень стимуляторов ангиогенеза (VEGF, тимидин фосфорилаза, ангиогенин и др.), тогда как уровень эндогенных ингибиторов (тромбоспондин, ангиостатин, эндостатин и др.) снижен. Введение VEGF приводит к запуску процессов неоангиогенеза, образованию незрелых, высокопроницаемых и нестабильных сосудов [4; 7; 17]. Ингибиторы ангиогенеза действуют непосредственно на эндотелиальные клетки, блокируя их пролиферацию, миграцию и индуцируя апоптоз в активированных эндотелиальных клетках.

Авастин (Бевацизумаб) – химерное человеческое рекомбинантное антитело против VEGF. Он является первым антиангиогенным препаратом, доказавшим свою эффективность [4; 8; 9; 12; 20].

Таргетная терапия Авестином в лечении колоректального рака

В настоящее время большие надежды связаны с комбинациями химиопрепаратов и препаратов направленного действия

Среди различных факторов стимулирующих рост сосудов, VEGF считается наиболее благоприятной мишенью таргетной терапии, направленной на подавление неоангиогенеза при колоректальном раке. VEGF экспрессируется приблизительно в 50 % случаев КРР. Показана также высокая плотность микрососудов в опухоли, что имеет несомненное прогностическое значение с точки зрения общей выживаемости.

Одним из первых исследований бевацизумаба при распространенном колоректальном раке было исследование F. Kabbinavar et al. [12], включавшее в себя результаты лечения 104 больных с диссеминированным процессом, рандомизированных на 3 группы:

- 1) 5-фторурацил + Лейковорин в еженедельном режиме,
- 2) тот же режим + бевацизумаб 10 мг/кг,
- 3) тот же режим + бевацизумаб 5 мг/кг. Результаты представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, было предложено 2 режима с добавлением бевацизумаба – в дозе 5 мг/кг и 10 мг/кг, при этом дозировка 5 мг/кг оказалась более эффективной. Даже при использовании не самого оптимального режима современной химиотерапии, были получены впечатляющие результаты

в отношении значимого удвоения времени до прогрессирования и общей выживаемости.

Кроме того, у 2 из 22 больных, которым было продолжено лечение бевацизумабом в монотерапии после прогрессирования, наблюдалась частичная ремиссия и у 7 больных достигнута длительная стабилизация [12].

H. Hurwitz et al. [11] опубликовали в 2004 г. результаты исследования I линии лечения колоректального рака у 813 больных, получавших IFL (иринотекан 125 мг/м² + 5-ФУ 500 мг/м² болюс + ЛВ 20 мг/м² болюс еженедельно в течение 4 недель, с перерывом 2 недели) с бевацизумабом или без него, в котором показали хорошую переносимость МКА и отсутствие какого-либо усиления нежелательных явлений при добавлении бевацизумаба в используемую схему химиотерапии.

В III фазе исследований, результаты которых были опубликованы B. Giantonio et al. [9], 822 пациента получали высокие дозы бевацизумаба (10 мг/кг, внутривенно, каждые 2 недели в монорежиме), комбинацию FOLFOX-4 (оксалиплатин 85 мг/м², в 1 день, ЛВ 200 мг/м² 2 ч, 5-ФУ 400 мг/м² струйно, 5-ФУ 600 мг/м² 22 ч, в 1-й и 2-й дни каждые 2 недели) и FOLFOX-4 + бевацизумаб для больных, ранее получавших лечение режимами, включавшими иринотекан и фторпиримидины. Успешным оказалось применение этих препаратов даже в III–IV линии химиотерапии. Добавление Авастина позволило значительно улучшить отдаленные результаты лечения больных, получавших химиотерапию, основанную на комбинации 5-фторурацил+лейковарин.

L.B. Saltz et al. [18] оценивали у больных КРР сочетание бевацизумаба и цетуксимаба с иринотеканом или без него в III–IV линии лечения (после предшествовавшей терапии оксалиплатином и иринотеканом). В группе использования иринотекана общая эффективность составила 78 %, время до прогрессирования – 5,8 мес.

В группе получавших только таргетные препараты, общая эффективность составила также 78 %, но время до прогрессирования было значительно меньше – 4 мес.

Таким образом, по предварительным результатам пока не отмечено увеличения выживаемости. В настоящее время планируются или проводятся несколько рандомизированных исследований по комбинации авастина с FOLFOX в качестве 1 или 2 линии химиотерапии.

В 2007 г. данные об эффективности и безопасности применения бевацизумаба в комбинации с химиотерапией при метастатическом колоректальном раке были получены в так называемом постмаркетинговом исследовании BEAT, показавшем, что эффективность и безопасность препарата в подобных условиях сопоставимы с результатами регистрационных исследований [13].

Были проведены и другие исследования с целью оценки эффективности и безопасности бевацизумаба при включении его в схему химиотерапии первой линии на основе оксалиплатина (либо капецитабин + оксалиплатин (XELOX) или фторурацил/лейковорин+ оксалиплатин (FOLFOX-4) у больных с МКРР; [10; 15]).

Больные с МКРР были рандомизированы в соответствии с дизайном по схеме 2 × 2 на группы XELOX в сравнении FOLFOX-4, и затем на группы бевацизумаба в сравнении с плацебо. Первичной целью была оценка времени до прогрессирования заболевания (табл. 2.)

Таблица 1

Общая эффективность и выживаемость больных KPP при химиотерапии 5-фторурацил/лейковорин + бевацизумаб

Показатель	1 группа n=36	2 группа n=35	3 группа n=33
Общая эффективность, %	17	40	24
Время до прогрессирования, мес.	5,2	9,0	7,2
Общая выживаемость, мес.	13,8	21,5	16,1

Таблица 2

Влияние бевацизумаба на время до прогрессирования заболевания

Схема химиотерапии	Дизайн исследования	Медиана времени до прогрессирования заболевания, мес.
XELOX	плацебо	8,0
	бевацизумаб	9,4
FOLFOX-4	плацебо	8,0
	бевацизумаб	9,2

Всего в группы такого анализа по схеме 2 × 2 рандомизирован 1401 больной. Медиана времени до прогрессирования заболевания составила 9,4 мес. в группе с бевацизумабом и 8,0 мес. в группе плацебо. Медиана общей выживаемости – 21,3 мес. в группе с бевацизумабом и 19,9 мес. в группе плацебо. Как следует из табл. 2, уровень ответа был одинаков в обеих группах.

Анализ исключения из исследования показал, что, несмотря на возможность продолжения лечения по протоколу до начала прогрессирования заболевания, только 29 и 47% получавших бевацизумаб и плацебо соответственно, продолжали лечение до начала прогрессирования заболевания. Профиль токсичности бевацизумаба соответствовал тому, который был указан по документации предыдущих исследований.

Добавление бевацизумаба к химиотерапии, основанной на оксалиплатине, значительно улучшило время до прогрессирования заболевания в этом исследовании первой линии у пациентов с метастатическим KPP [15].

Выводы

Противоопухолевый препарат Авастин (бевацизумаб) представляет собой рекомбинантные, гуманизированные моноклональные антитела, которые избирательно связываются с биологически активным фактором роста эндотелия сосудов (VEGF) и нейтрализуют его. По результатам многих исследований было показано, что у больных колоректальным раком экспрессия VEGF возрастает. Авастин ингибирует связывание VEGF с рецепторами на поверхности эндотелиальных клеток, что приводит к снижению васкуляризации и угнетению роста опухоли.

Добавление Авастина к химиотерапии (Оксалиплатин, Иринотекан, др.) позволяет значительно увеличить продолжительность жизни (общую и до начала прогрессирования процесса) у пациентов, получающих первую или вторую линию химиотерапии, что подтверждается результатами большинства рандомизированных контролируемых исследований. Также было показано увеличение общей выживаемости, в среднем на 4,7 мес. при проведении первой линии и в среднем на 2,1 месяца – второй линии химиотерапии.

В рандомизированных клинических исследованиях Авастин дополнял различные схемы химиотерапии – LF, IFL, FOLFIRI, FOLFOX, XELOX и др. В этих исследованиях получены результаты,

подтверждающие увеличение эффективности первой линии метастатического колоректального рака.

В пилотном исследовании III фазы Авастин дополнял схему IFL [11], что достоверно увеличило общую выживаемость, среднее время до прогрессирования, частоту объективных эффектов и 1-летнюю выживаемость.

В другом исследовании III фазы [15], где оценивалось дополнение Авастина к схемам FOLFOX и XELOX, показано увеличение продолжительности временного интервала до начала прогрессирования (без увеличения частоты объективных эффектов).

Большинство других исследований также подтвердило улучшение основных показателей эффективности лечения.

Во второй линии терапии, в исследовании III фазы, добавление Авастина к режиму FOLFOX4, при метастатическом колоректальном раке достоверно улучшило общую выживаемость, среднее время до начала прогрессирования и частоту объективных эффектов [18].

Контролируемые исследования, в которых оценивалось сочетание Авастина с Цетуксимабом и Иринотеканом, показали эффективность данной терапии, ее допустимую токсичность (комбинации Авастина с препаратами Панитумумаб и Тарцева не улучшили общих результатов, определены как достаточно токсичные; [15; 18; 19]).

По результатам, полученным в этих исследованиях, переносимость Авастина у больных метастатическим колоректальным раком оказалась приемлемой; регистрировались частые осложнения, в основном легкой и умеренной степени.

Добавление Авастина к химиотерапии практически не утяжеляло общей токсичности; отмечались легкий геморрагический синдром, проявлявшийся носовыми кровотечениями, гипертония и протеинурия. Осложнения III–IV степени тяжести наблюдались редко. Специфические осложнения Авастина, такие как артериальные тромбозы, желудочно-кишечные перфорации, кровотечения из полых органов могут представлять угрозу для жизни.

Таким образом, дополнение Авастина к лекарственным схемам FOLFIRI, FOLFOX, XELOX является наиболее эффективным вариантом первой и второй линии терапии метастатического колоректального рака. Данные схемы позволяют добиться максимального терапевтического эффекта и увеличить продолжительность жизни: средняя выживаемость при химиотерапии с применением таргетных препаратов превышает 2-летний срок [1; 14; 16; 19; 21].

Литература

1. Гарин А.М., Базин И.С. Справочное руководство по лекарственной терапии солидных опухолей. – М.: Издательство «ЧеРо», 2007. – 300 с.
2. Гарин А.М., Базин И.С., Канагавел Д. Таргетные препараты в терапии больных диссеминированным раком толстой кишки // Вестник Российской Академии Медицинских Наук. – 2009. – № 8. – С. 17–20.
3. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2007 г. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2009. – Т. 20, №3(77), прил. 1.
4. Жукова Л.Г. Длительное и безопасное применение Авастина при метастатическом колоректальном раке: клинический опыт применения // Современная онкология – 2009. – Т. 11, № 1. – С. 33–7.
5. Носов Д.А. Таргетная терапия злокачественных новообразований // Вместе против рака. – 2004. – С. 17–24.
6. Arnold D. Bevacizumab plus chemotherapy as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer. First results from a large community-based observational cohort study in Germany. Poster number 439 at ASCO GI 2010. Abstract.
7. Dvorak H.F. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: A critical cytokine in tumor angiogenesis and a potential target for diagnosis and therapy // J. Clin. Oncol. – 2002. – 20. – P. 4368–80.
8. Ferrara N., Hillan K.J., Gerber H.P. et al. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer // Nat. Rev. Drug Discovery. – 2004. – 3. – P. 391–400.
9. Giantonio B., Catalano P. High-dose bevacizumab improves survival when combined with FOLFOX in previously treated advanced colorectal cancer: Results from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) study E3200 // J Clin Oncol. – 2005. – 23. – 16S.
10. Hecht J. Randolph, Mitchell Edith, Chidiac Tarek et al. A Randomized Phase IIIB Trial of Chemotherapy, Bevacizumab, and Panitumumab Compared With Chemotherapy and Bevacizumab Alone for Metastatic Colorectal Cancer // JCO. – 2009. – Feb 10. – P. 672–80.
11. Hurwitz H. Bevacizumab plus irinotecan, 5-fluorouracil, and leucovorin for the treatment of metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III trial // N Engl J Med. – 2004. – 350. – P. 2335–42.
12. Kabbinnar F.F., Schulz J., McCleod M. et al. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: Results of a randomized phase II trial // Am. J. Health-Syst. Pharm. – 2005. – 62. – P. 1021–32.
13. Kretschmar A., Cutsem E.V., Michael M. et al. Preliminary efficacy of bevacizumab with first-line FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and monotherapy for mCRC: First BEATrial // J Clin Oncol. – 2007. – 25. – P. 4072.
14. Kubala E. Safety and effectiveness of bevacizumab in combination with chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer in elderly population: updated results from a large Czech observational registry. Poster at ASCO GI 2010. Abstract.
15. Leonard B. Saltz, Stephen Clarke, Eduardo Diaz-Rubio et al. Bevacizumab in Combination With Oxaliplatin-Based Chemotherapy As First-Line Therapy in Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Phase III Study // JCO. – 2008. – Apr 20. – P. 2013–9.
16. Liuvre A., Samalin E. Bevacizumab plus FOLFIRI or FOLFOX in chemotherapy-refractory patients with metastatic colorectal cancer: a retrospective study // BMC Cancer. – 2009. – Sep 28. – 9. – P. 347.
17. Malik A.K., Gerber H.P. Targeting VEGF ligands and receptor in Cancer // Targets. – 2004. – 2. – P. 48–57.
18. Saltz L.B. Randomized Phase II Trial of Cetuximab/Bevacizumab/Irinotecan (CBI) versus Cetuximab/Bevacizumab (CB) in Irinotecan-Refractory Colorectal Cancer. // Proceedings ASCO. – 2005. – Abstract 3508.
19. Sharma S., Abhyankar V., Burgess R.E. et al. A phase I study of axitinib (AG-013736) in combination with bevacizumab plus chemotherapy or chemotherapy alone in patients with metastatic colorectal cancer and other solid tumors // Ann Oncol. – 2010. – 21(2). – P. 297–304.
20. Willett C.G., Boucher Y., di Tomaso E. et al. Direct evidence that the VEGF-specific antibody bevacizumab has antivascular effects in human rectal cancer // Nat. Med. – 2004. – 10. – P. 145–7.
21. Yildiz R., Buyukberber S., Uner A. et al. Bevacizumab plus irinotecan-based therapy in metastatic colorectal cancer patients previously treated with oxaliplatin-based regimens // Cancer Invest. – 2010. – 28(1). – P. 33–7.