

Комментарии к статье А.А. Трякина «Авастин (Бевацизумаб) в лечении рака толстой кишки: 5-летний мировой опыт»

Е.В. Артамонова

РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, Москва

Контакты: Елена Владимировна Артамонова artamonovae@mail.ru

Commentary on the article by A.A. Tryakin «Avastin® (bevacizumab) in the treatment of colon cancer: five years' world experience»

E.V. Artamonova

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Статья А.А. Трякина «Авастин (Бевацизумаб) в лечении рака толстой кишки: 5-летний мировой опыт» представляет подробный обзор современных данных о применении данного препарата в различных схемах и линиях химиотерапии (ХТ), возможных побочных эффектах и состоянии проблемы поиска объективных маркеров, предсказывающих его эффективность. Бевацизумаб — классический представитель нового класса таргетных препаратов, первый из группы антиангиогенных агентов, который открыл перспективное направление в лечении метастатического колоректального рака (мКРР). Несмотря на то что препарат был зарегистрирован еще в 2004 г., во многих клиниках России имеется лишь ограниченный опыт его применения, поэтому все публикации, посвященные данной теме, являются актуальными и важными для современной онкологии.

Неоангиогенез — важнейшее свойство опухоли и один из универсальных механизмов опухолевой прогрессии. Опухоли диаметром до 1–2 мм аваскулярны и находятся в состоянии гипоксии, в результате «ангиогенного переключения» и синтеза факторов ангиогенеза происходит запуск механизма образования новых сосудов. Разные представители семейства сосудистых эндотелиальных факторов роста (VEGF-A, -B, -C, -D, β -FGF, TGF- β 1, PlGF и др.) с разной степенью аффинитета связываются с 3 основными тирозинкиназными рецепторами VEGFR-1–3. Показано, что фактор, индуцируемый гипоксией, является ключевым активатором выработки VEGF, который, в свою очередь, представляет собой один из наиболее мощных стимуляторов неоангиогенеза и продуцируется на всем протяжении роста и развития опухоли. Бевацизумаб — это гуманизированное моноклональное антитело, которое избирательно связывается с VEGF-A и блокирует его взаимодействие с VEGFR на эндотелии сосудов. Поскольку VEGF-A присутствует и в здоровом организме и выполняет ряд важных функций, таких как способствование регенерации тканей, образование

коллатеральных сосудов при нарушении кровоснабжения (что может быть весьма важным у больных атеросклерозом, ИБС) и т. д., использование такого препарата, как бевацизумаб, может иметь ряд ограничений у определенной группы пациентов, и перед его назначением требуется детальное обследование.

Все эти вопросы отражены в обсуждаемой статье. Приводится краткая история первых успешных исследований и регистрации бевацизумаба, рассматриваются результаты его включения в режимы 1-й и 2-й линии ХТ мКРР. Отсутствие каких-либо преимуществ той или иной комбинации и гибкий режим дозирования позволяют назвать бевацизумаб универсальным химиотерапевтическим партнером, который может эффективно использоваться в том числе и с пероральными фторпиримидинами. Современные схемы с использованием капецитабина более удобны в применении за счет возможности перорального применения, а равная эффективность подтверждена данными исследований III фазы NO16966 и TREE-2 [1, 2].

Особенно интересно для практикующих врачей обсуждение вопроса о тактике ведения больных после прогрессирования на 1-й линии лечения с включением бевацизумаба. Показана целесообразность продолжения препарата со сменой режима ХТ, однако такой подход нельзя на сегодня назвать стандартом. Важным фактом является упомянутое автором отсутствие различий в эффективности препарата в зависимости от наличия или отсутствия мутации KRAS. Кроме того, не менее интересна для практического применения рассмотренная в статье стратегия «поддерживающей» монотерапии бевацизумабом после проведения определенного числа циклов комбинированной ХТ 1-й линии. Эта стратегия позволяет сохранить высокое качество жизни и избежать развития тяжелой кумулятивной токсичности без ущерба эффективности лечения, включая и время до прогрессирования болезни.

К сожалению, абсолютно нерешенным остается вопрос о маркерах-предикторах эффективности бева-

цизумаба, и это факт можно назвать общей проблемой значительного числа препаратов, которые называются таргетными. С одной стороны, Оксфордский словарь английского языка определяет слово «мишень» («target») как «...человека, предмет или место, выбранное в качестве цели для атаки», и с этих позиций при лечении опухолей любые молекулы, имеющие конкретную точку приложения в злокачественной клетке и влияющие на клеточный рост, могут считаться таргетными. С другой стороны, клиницисты изначально вкладывали в термин «таргетная терапия» несколько иной смысл и считали, что для любого таргетного агента можно будет определить мишень на опухолевых клетках конкретного больного, и наличие или отсутствие такой мишени будет четко коррелировать с клинической эффективностью, что оказалось не совсем верным. Большинство таргетных препаратов, применяемых в том числе при мКРР (в частности, цетуксимаб — моноклональные антитела (МКА) к экстрацеллюлярному домену EGFR, бевацизумаб — МКА к VEGF), зарегистрированы на основании результатов больших рандомизированных клинических исследований III фазы, продемонстрировавших достоверное увеличение частоты объективного ответа или показателей выживаемости при добавлении к ХТ в сравнении с одной ХТ. При этом до сих пор не найдены какие-либо биомаркеры, которые могли бы предсказать особый выигрыш от таких препаратов, и неизвестно, имеют ли все (или большинство) пациентов относительно небольшую пользу, или какая-то незначительная часть больных демонстрирует существенный эффект, но он «растворяется» в общей группе, так как мы еще не научились их выявлять. Так, несмотря на то что цетуксимаб представляет собой МКА к EGFR, его эффективность не коррелирует ни с определяемой иммуногистохимически экспрессией EGFR, ни с числом копий гена *EGFR* (FISH-реакция) или с наличием мутаций гена *EGFR* (найден только маркер, предсказывающий неэффективность препарата при мКРР, а именно наличие мутации KRAS). Для бевацизумаба пригодных к практическому использованию маркеров на сегодняшний день не обнаружено.

Автор приводит ссылки на некоторые наиболее известные исследования в данной области. Потенциальных предикторов значительно больше, и многие из них уже демонстрировали определенное клиническое значение в оценке эффективности лечения различных онкологических заболеваний с использованием бевацизумаба: от сложных радиологических исследований [3], трудно доступных для определения молекулярных маркеров Dll4, VEGF-C, и нейрוליпина-1 [4] до свободно доступных СА 19.9 [5], СА 125, ЛДГ, Д-димера, алкалофосфатазы [6]. Таким образом, в ближайшее время можно ожидать появле-

ния если не достоверного нового маркера эффективности бевацизумаба, то по крайней мере более или менее надежной диагностической панели предикторов. Научные исследования в этом направлении ведутся весьма эффективно.

За рамками статьи остались вопросы применения бевацизумаба в адъювантном режиме у пациентов со II—III стадией КРР. Несмотря на несомненный успех препарата в лечении диссеминированных форм заболевания, его добавление к режимам адъювантной полихимиотерапии (ПХТ) не оказало ожидаемого эффекта и не привело к улучшению результатов лечения по данным целого ряда исследований III фазы [7, 8, 9]. Причины отсутствия эффекта бевацизумаба у данной группы пациентов обсуждаются, но назначение его в адъювантном режиме в настоящее время не рекомендовано.

Один из наиболее интересных разделов статьи — «роль бевацизумаба при изолированных метастазах КРР в печень». В нем рассматриваются наиболее показательные исследования, оценивается эффективность добавления бевацизумаба к режимам неоадъювантной ХТ мКРР, а также обсуждается важный вопрос безопасности такого лечения и отсутствия влияния препарата на регенеративную способность печени. Доля пациентов с такой формой заболевания относительно общего числа заболевших не очень велика, но сама возможность излечения IV стадии КРР у отдельных больных считается одним из наиболее значимых достижений современной онкологии. Несмотря на это до сих пор нет однозначных рекомендаций по оптимальной тактике лечения данной группы пациентов. В NCCN Guidelines v 3.2011 [10] на усмотрение онкологов предлагается выбор из любой комбинации хирургического лечения первичной опухоли и метастазов в печень, ХТ и таргетных препаратов. Схожая неопределенность присутствует и в европейских рекомендациях, например в рекомендациях Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland [11]. Безопасность проведения неоадъювантной ХТ мКРР подтверждена исследованием III фазы European Organisation for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) 40983 trial [12], а бевацизумаб показал многообещающие результаты в серии менее крупных исследований [13, 14]. Данное направление исследований представляется одним из наиболее интересных в ближайшее время.

Таким образом, статья А.А. Трякина «Авастин (Бевацизумаб) в лечении рака толстой кишки: 5-летний мировой опыт» дает подробную информацию о возможностях препарата, режимах его применения, а также связанных с ним нерешенных вопросах и направлениях современных исследований. Статья представляет большую ценность для практикующих врачей.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Saltz L.B., Clarke S., Diaz-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;26:2013–9.
2. Hochster H.S., Hart L.L., Ramanathan R.K. et al. Safety and efficacy of oxaliplatin/fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): Final analysis of the TREE-Study. *J Clin Oncol* 2006;24:148s(suppl; abstr 3510).
3. Chen W., Delaloye S., Silverman D.H. et al. Predicting treatment response of malignant gliomas to bevacizumab and irinotecan by imaging proliferation with [18f] fluorothymidine positron emission tomography: a pilot study. *J Clin Oncol* 2007 (Oct);25:4714–21.
4. Jubb A.M., Miller K.D., Rugo H.S. et al. Impact of exploratory biomarkers on the treatment effect of bevacizumab in metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res* 2011(Jan);17:372–81.
5. Formica V., Massara M.C., Portarena I. et al. Role of CA19.9 in predicting bevacizumab efficacy for metastatic colorectal cancer patients. *Cancer Biomark* 2009 (Jan);5(4):167–75.
6. Suenaga M., Matsusaka S., Takagi K. et al. Potential markers predicting bevacizumab efficacy for metastatic colorectal cancer patients. *J Clin Oncol* 2010 May (Meeting Abstracts);28(15) suppl e14107.
7. Wolmark N., Yothers G., O'Connell M.J. et al. A phase III trial comparing mFOLFOX6 to mFOLFOX6 plus bevacizumab in stage II or III carcinoma of the colon: Results of NSABP Protocol C-08. *J Clin Oncol* 2009;27 (18 suppl):LBA.
8. Hoff P., Clarke S., Cunningham D. et al. A three-arm phase III randomized trial of FOLFOX-4 vs. FOLFOX-4 plus bevacizumab vs. XELOX plus bevacizumab in the adjuvant treatment of patients with stage III or high-risk stage II colon cancer: Results of the interim safety analysis of the AVANT trial. *Eur J Cancer Suppl* 2009;7:324.
9. Allegra C.J., Yothers G., O'Connell M.J., Sharif S. et al. Phase III trial assessing bevacizumab in stages II and III carcinoma of the colon: results of NSABP protocol C-08. *J Clin Oncol* 2011(Jan);29:11–6.
10. Engstrom P.F., Arnoletti J.P., Benson A.B. et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: colon cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2009 (Sep);7(8):778–831.
11. Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland. Guidelines for the management of colorectal cancer. London (UK): Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland 2007;117 p. [468 references].
12. Nordlinger B., Sorbye H., Collette L. et al. Final results of the EORTC Intergroup randomized phase III study 40983 [EPOC] evaluating the benefit of peri-operative FOLFOX4 chemotherapy for patients with potentially resectable colorectal cancer liver metastases. *J Clin Oncol* 2007;25:2s, (suppl; abstr LBA5).
13. Wong R., Cunningham D., Barbachano Y. et al. A multicentre study of capecitabine, oxaliplatin plus bevacizumab as perioperative treatment of patients with poor-risk colorectal liver-only metastases not selected for upfront resection. *Ann Oncol* 2011(Feb 1) [Epub ahead of print].
14. Gruenberger B., Scheithauer W., Tamandl D. et al. Effectiveness of neoadjuvant chemotherapy including bevacizumab in patients with resectable colorectal cancer liver metastases *J Clin Oncol* 2007(June) (Meeting Abstracts);25(18), suppl 4060.