

Опыт длительного применения бевацизумаба при лечении метастатического рака толстой кишки

И.С. Булавина, С.Ю. Красильникова

Свердловский областной онкологический диспансер, Екатеринбург

Контакты: Светлана Юрьевна Красильникова skrasilnikova@mail.ru

Данные рандомизированных исследований свидетельствуют о том, что комбинация бевацизумаба и стандартных режимов химиотерапии (ХТ) 1-й линии позволяет увеличить медиану продолжительности жизни больных метастатическим раком толстой кишки (мРТК) до 20,3 мес. По данным наблюдательных программ ежедневной клинической практики, продолжение терапии бевацизумабом и после прогрессирования заболевания в комбинации с последовательным применением нескольких линий ХТ увеличивает медиану общей выживаемости до 31,8 мес.

Авторы приводят собственный опыт эффективного длительного применения бевацизумаба в комбинации с последовательным применением нескольких линий ХТ у больного мРТК.

Ключевые слова: метастатический колоректальный рак, химиотерапия, бевацизумаб

Clinical experience of prolonged bevacizumab therapy in metastatic colorectal cancer

I.S. Bulavina, S.Y. Krasilnikova

Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary, Ekaterinburg

Bevacizumab in combination with standard chemotherapy (CT) in 1st line metastatic colorectal cancer (mCRC) settings prolongs median overall survival to 20,3 months. Data of observational cohort programs suggests that bevacizumab therapy beyond disease progression, in combination with several CT regimens prolongs median overall survival till 31,8 month.

Authors presents their own experience of prolonged bevacizumab therapy in mCRC patient.

Key words: metastatic colorectal cancer, chemotherapy, bevacizumab

Одной из важнейших задач российского здравоохранения остается своевременное выявление и эффективное лечение рака толстой кишки (РТК), занимающего одно из первых мест в структуре онкологической заболеваемости.

Российские статистические данные свидетельствуют о неуклонном росте числа новых случаев РТК в течение последнего 10-летия. Так, в 2010 г. РТК впервые был выявлен у 53 тыс. больных, на момент установления диагноза более чем в 25 % случаев определялись отдаленные метастазы [1].

Основой терапии метастатического РТК (мРТК) до 90-х годов прошлого века являлись препараты фторпиримидинового ряда. При применении комбинации 5-фторурацила/лейковорина (5-ФУ/ЛВ), исторически служившей базовым компонентом проводимого лечения, медиана общей выживаемости (ОВ) не превышала 12,6 мес [2].

Заметные перемены произошли с выходом на рынок оксалиплатина и иринотекана. Благодаря этому подходы к лечению мРТК переместились в сторону более частого использования двойных комбинаций на основе 5ФУ/ЛВ. Сочетание 5ФУ/ЛВ и иринотекана позволило увеличить медиану ОВ до 14,8 (режим IFL) — 17,4 мес (режим FOLFIRI) [2, 3]. При применении режима FOLFOX/

XELOX в 1-й линии терапии метастатического колоректального рака медиана ОВ достигла 17,7 мес и 18,8 мес соответственно [4].

Знаковым событием для практикующих специалистов-онкологов стало появление нового класса терапевтических агентов — препаратов таргетной терапии. Первым таргетным препаратом, продемонстрировавшим свою эффективность в 1-й линии терапии мРТК, является бевацизумаб (Авастин) — моноклональное антитело к фактору роста эндотелия сосудов (Vascular Endothelial Growth Factor — VEGF). Благодаря прицельному воздействию на основной медиатор опухолевого ангиогенеза — VEGF, бевацизумаб позволяет длительно контролировать рост опухоли.

Эффективность бевацизумаба в терапии мРТК изучалась и нашла подтверждение в ряде крупных рандомизированных исследований.

В базовом исследовании III фазы (AVF2107g) при комбинации бевацизумаба с режимом IFL в 1-й линии терапии мРТК медиана ОВ впервые перешагнула 20-месячный рубеж и составила 20,3 мес по сравнению с 15,6 мес в группе контроля [5]. Благодаря полученным данным в 2004 г. бевацизумаб был одобрен FDA и зарегистрирован в 1-й линии терапии мРТК.

Во 2-й линии терапии МРТК при комбинации бевацизумаба с режимом FOLFOX удалось увеличить медиану продолжительности жизни до 12,9 мес по сравнению с группой контроля, где этот показатель составил 10,8 мес [6].

Результаты рандомизированных исследований позже нашли свое подтверждение в ежедневной клинической практике специалистов-онкологов. Их опыт по применению бевацизумаба у больных МРТК был обобщен в наблюдательных программах и исследованиях FirstBEAT, BRiTE, ARIES [7–9].

В наблюдательной программе BRiTE (Bevacizumab Regimens: Investigation of Treatment Effect and Safety) принимало участие 1953 больных МРТК, ранее не получавших химиотерапии (ХТ). Каждому из пациентов, включенных в исследование, назначалась ХТ по выбору лечащего врача в комбинации с бевацизумабом. После регистрации прогрессирования заболевания больные ($n = 1445$) аналогичным образом, без проведения рандомизации, распределялись в 3 группы, в одной из которых ($n = 642$) терапия бевацизумабом продолжалась и после прогрессирования заболевания, в комбинации с ХТ 2-й линии. Именно у этих пациентов медиана ОВ достигла 31,8 мес (по сравнению с 12,6 мес у больных, не получавших терапию после прогрессирования, и 19,9 мес у больных, получавших дальнейшее лечение с применением исключительно ХТ).

Результаты наблюдательной программы BRiTE подтвердили гипотезу, что наилучшие показатели выживаемости больных МРТК обусловлены длительной неослабевающей блокадой опухолевого ангиогенеза в комбинации с последовательным применением нескольких линий ХТ [8]. Для получения данных более высокого уровня доказательности инициировано международное рандомизированное исследование, предварительные результаты которого будут обнародованы в 2012 г.

В качестве примера длительного эффективного применения бевацизумаба у больного МРТК приводим наблюдение из собственной клинической практики.

Клиническое наблюдение

Пациентка Ш., 62 года, в октябре 2007 г. обратилась с данными уже проведенного обследования в поликлинику СООД с жалобами на общую слабость II степени, непостоянные ноющие боли в правом подреберье I степени.

Диагностирован рак сигмовидной кишки сT4NxM1. Множественные метастазы в печень, легкие. Диагноз подтвержден морфологически при исследовании полученного при биопсии во время фиброколоноскопии материала — умеренно-дифференцированная аденокарцинома.

По данным компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости и грудной клетки от 21.11.2007 в обеих долях печени определялось не менее 14 очагов, разме-



Рис. 1. КТ брюшной полости от 21.11.2007

рами от 12 × 12 мм до 54 × 112 мм, в легких не менее 7 очагов, размерами от 4 до 11 мм в диаметре (рис. 1).

С учетом массивного метастазирования от оперативного удаления первичного очага было решено воздержаться.

С декабря 2007 г. пациентка получала паллиативную ХТ в режиме XELOX (стандартные дозы). Проведено 6 курсов лечения.

При контрольном обследовании спустя 6 мес после начала терапии наблюдалась положительная динамика в виде уменьшения количества и размеров метастазов в печени и легких. По данным КТ грудной клетки и брюшной полости от 02.06.2008 — в обеих долях печени определялось не более 6 очагов, размеры наибольшего 44 × 58 мм; в легких фиброзные изменения, сохранился лишь 1 очаг в проекции S1 левого легкого. Констатируется частичная регрессия (более 50%).

В связи с нарастанием явлений толстокишечной непроходимости 09.06.2008 выполнена двухствольная трансверзостомия. Продолжено паллиативное лечение в режиме XELOX, проведено 6 курсов ХТ.

На фоне лечения отмечалось развитие ладонно-подошвенного синдрома (ЛПС) I степени, тошнота I–II степени. Побочные явления были купированы симптоматически, коррекции дозы и приостановки лечения не требовалось.

При выполнении КТ органов грудной клетки и брюшной полости (от 08.10.2008) — в печени четко определялось 2 очага 50 × 37 мм и 12 × 12 мм, в легких картина сохранялась без динамики.

19.11.2008 пациентке впервые была выполнена позитронно-эмиссионная томография брюшной полости и грудной клетки. По данным обследования: картина состояния после оперативного вмешательства — наложения трансверзостомы, без признаков патологического



Рис. 2. КТ брюшной полости (ноябрь 2009 г.)

накопления радиофармпрепарата, что свидетельствует об эффективности терапии.

В плане комплексного лечения 15.12.2008 выполнена резекция сигмовидной кишки, резекция петли тонкой кишки, ликвидация трансверзостомы. Послеоперационный период протекал без осложнений. Стадия процесса pT4N0M1.

Данные гистологического исследования: умеренно-дифференцированная аденокарцинома, прорастающая все слои стенки кишки и врастающая в мышечный слой стенки прилежащей тонкой кишки, с фиброзом и гиалинозом в стенке кишки. Дистрофические и некробиотические изменения в опухоли. Лечебный патоморфоз II–III степени (по шкале Г.А. Лавниковой, 1976). Лимфатические узлы без опухолевого поражения.

После удаления первичного очага через 10 нед, в феврале 2009 г., начато лечение капецитабином (2500 мг/м²/сут, дни 1–14-й, перерыв 7 дней) в сочетании с бевацизумабом (5 мг/кг 1 раз в 2 нед). Ранее бевацизумаб пациентка не получала. Проведено 8 курсов ХТ в сочетании с бевацизумабом.

На фоне приема капецитабина отмечалось развитие ЛПС I степени после 4-го курса, II степени — после 6-го курса ХТ, что потребовало приостановки приема капецитабина до разрешения симптомов ЛПС.

Нежелательных явлений, связанных с приемом бевацизумаба, не было.

В ноябре 2009 г. проведено контрольное обследование — по данным КТ грудной клетки и брюшной полости прогрессирования не выявлено (рис. 2), в связи с чем с ноября 2009 г. продолжена терапия бевацизумабом в монорежиме.

В течение 10 месяцев процесс оставался стабильным.

В августе 2010 г., по данным КТ грудной клетки и брюшной полости, констатируется прогрессирование заболевания: увеличение очага в S7 с 12 до 17 мм в диа-



Рис. 3. КТ брюшной полости от 19.04.2011

метре, в S6 — с 50 × 37 до 58 × 39 мм и появление нового очага 11 мм в диаметре; увеличение очага в левом легком.

Было решено возобновить ХТ капецитабином (2500 мг/м²/сут, дни 1–14-й, перерыв 7 дней) в сочетании с бевацизумабом (5 мг/кг 1 раз в 2 нед).

Проведено еще 8 курсов ХТ в сочетании с бевацизумабом.

Побочные эффекты, связанные с приемом капецитабина, были более выражены: ЛПС II степени после 2-го и 5-го курсов, III степени после 4-го курса, тошнота I–II степени. Это требовало приостановки приема капецитабина до уменьшения степени побочных эффектов и дальнейшего снижения дозы препарата на 25 %.

По данным КТ от апреля 2011 г., достигнута стабилизация процесса (рис. 3).

Далее продолжена поддерживающая терапия бевацизумабом. Пациентка получает бевацизумаб с февраля 2009 г. по настоящее время в дозе 5 мг/кг 1 раз в 2 нед.

По данным контрольного обследования (КТ грудной клетки и брюшной полости от 14.07.2011) прогрессирования заболевания не выявлено.

На фоне терапии бевацизумабом зафиксировано развитие артериальной гипертензии I степени, что не требует коррекции лечения и назначения постоянной антигипертензивной терапии.

На сегодняшний день продолжительность жизни пациентки составляет 47 мес с момента постановки диагноза.

Заключение

Настоящее наблюдение демонстрирует возможность контролируемого ведения больного МРТК при длительном использовании бевацизумаба (до и после прогрессирования заболевания; в сочетании с после-

довательным применением нескольких линий ХТ и монотерапии).

Продолжительность жизни пациентки с момента постановки диагноза составляет 47 мес, что превосходит показатели выживаемости при применении бевацизумаба исключительно до прогрессирования заболевания в комбинации с традиционными схемами ХТ.

Длительное применение бевацизумаба у больных мРТК является рациональной терапевтической стратегией, позволяющей контролировать опухолевый процесс, увеличивать продолжительность жизни пациентов. В то же время хорошо изученный профиль безопасности бевацизумаба, не усугубляющий токсичность ХТ, позволяет длительно использовать этот препарат.

ЛИТЕРАТУРА

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2010 году. Под ред. В.И. Чисова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России, 2011. 188 с.: ил. ISBN 978-5-85502-140-0
2. Saltz L., Cox J., Blanke C. et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000;343:905–14.
3. Douillard J.Y., Cunningham D., Roth A.D. et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2000;355:1041–7.
4. Cassidy J., Clarke S., Diaz-Rubio E. et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:2006–12.
5. Hurwitz H., Fehrenbacher L., Novotny W. et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335–42.
6. Giantonio B., Catalano P., Meropol N. et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007;25:1539–44.
7. Van Cutsem E., Rivera F., Berry S. et al. Safety and efficacy of first-line bevacizumab with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and fluoropyrimidines in metastatic colorectal cancer: the BEAT study. *Ann Oncol* 2009;20:1842–7.
8. Kozloff M., Yood M.U., Berlin J. et al. Clinical outcomes associated with bevacizumab-containing treatment of metastatic colorectal cancer: the BRiTE observational cohort study. *The Oncologist* 2009;14:862–70.
9. Bekaii-Saab T.S., Bendell J.C., Cohn A.L. et al. Bevacizumab plus chemotherapy in second-line metastatic colorectal cancer: initial results from ARIES, a second bevacizumab observational cohort study. *J Clin Oncol* 2010;28:15s (suppl; abstr. 3595).