

Опыт применения Авастина в комбинированном лечении пациента с диссеминированным раком толстой кишки

В.А. Екимов

МБУЗ «Городская больница № 1», Королев, Московская область

Контакты: Владислав Анатольевич Екимов vladekimov@gmail.com

Лечение больных метастатическим колоректальным раком (мКРР) относится к числу приоритетных вопросов онкологии. Несмотря на значительный прогресс в химиотерапии, дальнейшее улучшение результатов лечения связано с развитием таргетных препаратов. Первым препаратом, продемонстрировавшим свою эффективность в 1-й и 2-й линиях терапии, а также на протяжении последовательных первых двух линий терапии, является бевацизумаб (Авастин).

Автор приводит собственный опыт эффективного длительного применения бевацизумаба (Авастина) в нескольких последовательных линиях терапии у больного мКРР.

Ключевые слова: метастатический колоректальный рак, бевацизумаб

Clinical experience of combined Avastin therapy in metastatic colorectal cancer

V.A. Ekimov

City Clinical Hospital № 1, Korolev, Moscow region

Treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) is one of the priority questions in oncology. Despite the significant progress in chemotherapy treatment, development of target agents is the only way of further improvement of the results. Bevacizumab (Avastin) is the first biologic demonstrated its efficacy in 1st and 2nd therapy lines in mCRC patients and what's more important – in continuation with first two serial chemotherapy lines.

Author presents his own experience of prolonged bevacizumab (Avastin) therapy in several serial therapy lines in mCRC patient.

Key words: metastatic colorectal cancer, bevacizumab

По данным статистики, ежегодная заболеваемость колоректальным раком (КРР) в России составляет около 58 тыс. человек, 16 тыс. (28 %) из которых на момент постановки диагноза имеют отдаленные метастазы [1]. Целью терапии последней группы больных является обеспечение максимальной продолжительности жизни при сохранении ее качества.

Долгое время больные метастатическим КРР (мКРР) не получали адекватной терапии и ограничивались симптоматическим лечением. С появлением противоопухолевых препаратов впервые стало возможным оказание специфической медицинской помощи этим больным. Однако реальный прогресс в данной области наметился с развитием эры таргетной терапии.

Первым таргетным препаратом, продемонстрировавшим свою эффективность у больных мКРР, является бевацизумаб (Авастин). Выигрыш от включения бевацизумаба (Авастина) не зависит от статуса гена *KRAS* и реализуется как у больных с отсутствием мутации («дикий» тип), так и у пациентов с мутацией [2, 3]. Эффективное использование бевацизумаба (Авастина) было доказано не только в 1-й линии терапии с различными комбинаторными химиотерапевтическими

режимами, но и во 2-й линии терапии и в качестве препарата поддерживающей терапии [4–8].

Предположение о целесообразности продолжения терапии Авастином после первого прогрессирования заболевания первоначально было изучено в крупных наблюдательных программах [9, 10]. Наблюдательные программы BRiTE и ARIES показали, что выживаемость пациентов, продолжавших получать антиангиогенную терапию бевацизумабом (Авастином) в сочетании с химиотерапией (ХТ) после первого прогрессирования заболевания, выше по сравнению с выживаемостью пациентов, у которых терапию бевацизумабом (Авастином) не продолжали [9, 10].

На основании успешных результатов наблюдательных программ было инициировано рандомизированное исследование TML, в котором оценили целесообразность продолжения терапии бевацизумабом (Авастином) во 2-й линии после прогрессирования заболевания на терапии 1-й линии с включением бевацизумаба (Авастина). Долгожданные результаты этого исследования были представлены в 2012 г. на конгрессе ASCO в Чикаго [11]. Рандомизированное исследование подтвердило, что продолжение терапии бевацизумабом (Авастином) после первого прогрессирования заболе-

вания по сравнению с его отменой привело к достоверному увеличению как общей выживаемости (ОВ) (медиана ОВ 11,2 мес против 9,8 мес, $p = 0,0062$), так и выживаемости без прогрессирования (ВБП) (медиана ВБП 5,7 мес против 4,1 мес, $p < 0,0001$) [11, 12].

В качестве примера длительного применения бевацизумаба (Авастина) у больного мКРР приводим наблюдение из собственной клинической практики.

Клиническое наблюдение

Мужчина, 57 лет. В начале января 2011 г. поступил в хирургическое отделение городской больницы с жалобами на дискомфорт в нижних отделах живота, пониженный аппетит, метеоризм, отсутствие стула и газов в течение недели.

Из анамнеза заболевания стало известно, что чувство периодического дискомфорта стал отмечать с мая 2010 г., которое со временем усилилось. За медицинской помощью впервые обратился в октябре 2010 г. При выполнении колоноскопии по месту жительства была выявлена опухоль дистальной трети сигмовидной кишки. Данные гистологического заключения биоптата опухоли: умеренно дифференцированная аденокарцинома. От специфического лечения пациент категорически отказался и повторно обратился за медицинской помощью в январе 2011 г. при нарастании жалоб.

По данным колоноскопии, выполненной в условиях стационара, обнаружена стенозирующая опухоль в дистальной трети сигмовидной кишки, проведение аппарата за участок сужения невозможно. При рентгенографии органов грудной клетки данных за метастатическое поражение легких, лимфатических узлов (ЛУ) средостения не найдено. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости и малого таза в обеих долях печени обнаружено множество метастатических очагов с максимальным размером до 42 мм, свободной жидкости не выявлено.

На основании результатов обследования был выставлен предварительный диагноз. Основное заболевание: рак дистальной трети сигмовидной кишки, T4NxM1, IV стадия. Метастазы в печень. Осложнение основного заболевания: субкомпенсированная обтурационная толстокишечная непроходимость, купированная консервативным путем.

14.01.2011 пациенту выполнена операция — дистальная резекция сигмовидной кишки с формированием колоректального анастомоза, парциальная перитонэктомия. Интраоперационно: в брюшной полости выпота нет. На париетальной брюшине малого таза выявлены 2 белесоватых образования до 3,0 мм в диаметре, незначительно возвышающихся над здоровой брюшиной. В печени в обеих долях — множество метастазов максимальным размером до 5,0 см. В области дистальной трети сигмовидной кишки — малоподвижный опухолевый конгломерат до 5 × 6 × 6 см с опухолевой инвазией в корень брыжейки сигмовидной кишки. Парааортально ЛУ не определяются.

Данные гистологического исследования: умеренно дифференцированная аденокарцинома толстой кишки с инвазией всей толщи стенки и вращением в брыжейку с формированием полей некроза, перифокальной воспалительной инфильтрацией. Прилежащая ткань неизменной слизистой толстой кишки с отеком и сосудистым полнокровием. В жировой клетчатке — разрастания фокусов аденокарциномы. В исследованных 4 ЛУ с нижней брыжеечной артерией — реактивная гиперплазия. В биоптате печени — метастазы умеренно дифференцированной аденокарциномы.

Учитывая удовлетворительное течение послеоперационного периода, в конце января 2011 г. пациент был выписан из стационара.

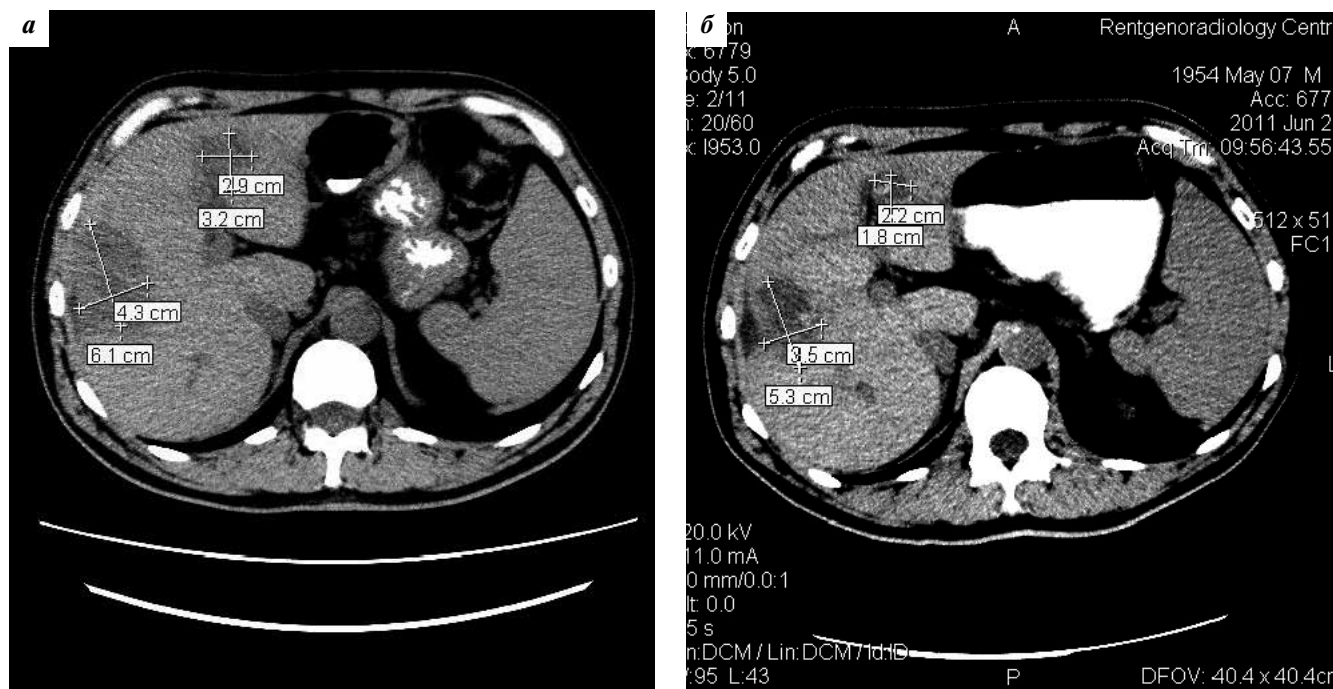
Тактика лечения первичных пациентов с метастазами рака толстой кишки в печень определяется резектабельностью этих метастазов. Если у больного метастазы в печень являются нерезектабельными и их резекция потенциально невозможна в будущем, ему рекомендовано проведение паллиативной ХТ в комбинации с таргетными препаратами [13].

В связи с тем, что у данного пациента не был определен статус гена KRAS, решено было начать проведение терапии по схеме XELOX (стандартный режим) + Авастин (7,5 мг/кг 1 раз в 3 нед). С февраля 2011 г. по апрель 2011 г. проведены 3 курса терапии по этой схеме. До начала лечения: РЭА 136 нг/мл, СА 19,9 — в пределах нормы. При контрольной компьютерной томографии (КТ) после 3 курсов выявлена положительная динамика в виде уменьшения размеров части очагов печени. Уровень РЭА снизился до 36,8 нг/мл. Учитывая удовлетворительное самочувствие пациента и результаты контрольных обследований, с апреля 2011 г. по июнь 2011 г. было проведено еще 3 курса терапии по той же схеме. При контрольной КТ в июне 2011 г. была достигнута стабилизация заболевания — размеры контрольных очагов в печени уменьшились с 3,2 × 2,9 см до 1,8 × 2,2 см и с 6,1 × 4,3 см до 5,3 × 3,5 см (см. рисунок). Уровень РЭА снизился до 19,6 нг/мл. Пациент перенес лечение с явлениями гастринтестинальной токсичности I степени, периферической нейропатии I степени.

В июне — июле 2011 г. проведены 7-й и 8-й курсы терапии по прежней схеме. В августе 2011 г. по данным КТ выявлено дальнейшее нарастание положительной динамики в виде уменьшения размеров части очагов в печени. Уровень РЭА нормализовался.

Учитывая развившиеся явления периферической нейропатии II степени, с августа 2011 г. пациенту проведено 2 курса терапии по схеме: Кселода (2000 мг/м² внутрь 1–14-й дни, интервал 1 нед) + Авастин (7,5 мг/кг в/в кап 1 раз в 3 нед). После 2 курсов (сентябрь 2011 г.) по КТ динамика заболевания не выявлено. Уровень РЭА оставался в пределах нормы.

С октября 2011 г. пациент был переведен на поддерживающую терапию Авестином в монорежиме



Снимки КТ органов брюшной полости до лечения (а) и после 6 курсов терапии по схеме XELOX + Авастин (б)

(7,5 мг/кг в/в кап 1 раз в 3 нед) с контрольным обследованием по КТ каждые 3 мес. Лечение переносил без клинически значимой (III–IV степень) токсичности. Коррекции дозы препарата не требовалось. В пользу выбора такой тактики лечения свидетельствуют результаты испанского исследования MACRO, в котором сравнивали продолжение терапии XELOX + Авастин с переводом на поддерживающую монотерапию Авастином после 6 курсов инициальной терапии XELOX + Авастин. Существенных различий между группами как по ОВ, так и по ВБП и частоте объективного ответа получено не было, что свидетельствовало о поддерживающей монотерапии Авастином как о варианте лечения, позволяющем избежать кумулятивной токсичности без ущерба для эффективности лечения [7].

В августе 2012 г. (11 мес поддерживающей монотерапии Авастином) появились жалобы на немотивированную слабость, снижение аппетита, периодический дискомфорт в правом подреберье. По КТ брюшной полости выявлен рост метастазов в печени. Уровень РЭА вырос до 184,6 нг/мл. Состояние расценено как прогрессирование заболевания.

Учитывая предшествующий эффект на режим XELOX и купированные явления периферической нейропатии, было решено продолжить лечение по схеме XELOX (стандартный режим) + Авастин (7,5 мг/кг 1 раз в 3 нед). После 2 курсов терапии по данной схеме пациент отметил улучшение общего самочувствия, стал более активным, абдоминальный дискомфорт

перестал беспокоить, уровень РЭА снизился до 57 нг/мл. По данным КТ отмечена положительная динамика в виде уменьшения размеров метастазов в печени. Перенес явления гастроинтестинальной токсичности I степени, периферической нейропатии I степени. До января 2013 г. было продолжено проведение терапии в данном режиме. При контрольном обследовании в январе 2013 г. по КТ достигнута стабилизация заболевания. Уровень РЭА снизился до 40,9 нг/мл. Учитывая нарастание явлений периферической нейропатии, принято решение о прекращении лечения.

С января 2013 г. пациент специфического лечения не получает. Оценивает свое состояние как удовлетворительное, особых жалоб не предъявляет.

В марте 2013 г. продолжительность жизни больного составила 26 мес.

Заключение

Достижения современной медицины позволяют с каждым днем все шире смотреть на возможности лечения различных онкологических заболеваний, диагностированных на поздних стадиях. В приведенном нами наблюдении последовательное применение Авастина в комбинации с ХТ 1-й и 2-й линии, а также в качестве препарата поддерживающей терапии в монорежиме позволило с успехом увеличить общую выживаемость больного диссеминированным КРР, существенно не влияя на качество его жизни.

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2011 году. Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России, 2012. 260 с.
2. Rosen O., Yi J., Hurwitz H.I. et al. Clinical benefit of bevacizumab in metastatic colorectal cancer is independent of K-ras mutation status: analysis of phase III study of bevacizumab with chemotherapy in previously untreated metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2008;19 (Suppl. 6):vi 19, abstr 0–035.
3. Hurwitz H.I., Yi J., Ince W. et al. The clinical benefit of bevacizumab in metastatic colorectal cancer is independent of K-ras mutation status: analysis of a phase III study of bevacizumab with chemotherapy in previously untreated metastatic colorectal cancer. *Oncologist* 2009 Jan;14(1):22–8.
4. 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.
5. 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.
6. Giantonio B.J., Catalano P.J., Meropol N.J. 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. Diaz-Rubio E., Gomez-Espana A., Massuti 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* 2012;17(1):15–25.
8. 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(11):1842–7.
9. Bendell J.C., Bekaii-Saab T.S., Cohn A.L. et al. Treatment patterns and clinical outcomes in patients with metastatic colorectal cancer initially treated with FOLFOX-bevacizumab or FOLFIRI-bevacizumab: results from ARIES, a bevacizumab observational cohort study. *Oncologist* 2012 Sep 26;17(12):1486–95 [Epub ahead of print].
10. 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. *Oncologist* 2009;14:862–70.
11. Arnold D., Andre T., Bennouna J. et al. Bevacizumab plus chemotherapy continued beyond first progression in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with bevacizumab plus chemotherapy: results of randomized phase III intergroup study. *J Clin Oncol* 2012;30(Suppl. 15): abstr. CRA 3503.
12. Bennouna J., Sastre J., Arnold D. et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomized phase 3 trial. Published Online. *Lancet Oncol* 2013;14(1):29–37.
13. Nordlinger B., Van Cutsem E., Gruenberger T. et al. Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendations from an expert panel. *Ann Oncol* 2009;20:985–92.