

ПРИМЕНЕНИЕ АВАСТИНА В ЛЕЧЕНИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

А.Н. Луд, И.П. Ганьшина

Отделение химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей
ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Рассмотрены исследования по применению Авастина (бевацизумаба) при опухолях желудочно-кишечного тракта. Их результаты показали, что Авастин занимает прочную позицию в лечении колоректального рака, его применение и химиотерапии при операбельных метастазах в печень в качестве неоадьювантной терапии является рациональным и позволяет в ряде случаев добиться полного излечения больных. Показана эффективность применения Авастина при таких резистентных опухолях, как рак желудка, рак поджелудочной железы и гепатоцеллюлярный рак.

В настоящий момент желудочно-кишечный тракт остается одной из наиболее прогностически неблагоприятных локализаций злокачественных опухолей. Немногие из существующих режимов химиотерапии позволяют длительное время контролировать развившиеся здесь новообразования. Неудовлетворительные результаты химиотерапии заставляют исследователей искать новые подходы к лечению этих заболеваний. Успехи молекулярной биологии и широкое внедрение в практику таргетной терапии позволили улучшить результаты лечения и значимо повлияли на общую выживаемость больных. Одним из наиболее изученных и перспективных направлений является антиангиогенная терапия.

Колоректальный рак

Эффективность и безопасность применения Авастина (бевацизумаба) при метастатическом колоректальном раке (мКРР) изучены в трех рандомизированных исследованиях, по результатам которых применение Авастина в комбинации с фторурацилсодержащей химиотерапией стало стандартом 1-й линии лечения данного заболевания.

Впервые роль Авастина в лечении мКРР показана в 2003 г. в исследовании Kabbinar F. и соавт. [1]. Применение Авастина (5 мг/кг каждые 2 недели) в комбинации с химиотерапией фторурацил (ФУ) + Лейковорин (ЛВ, кальция фолилат) значительно увеличило общую эффективность (40 против 17 %), время до прогрессирования (9,0 против 5,2 месяца) и общую выживаемость (21,5 против 13,8 месяца) по сравнению с одной химиотерапией.

В исследовании Hurwitz H. и соавт. показана эффективность при мКРР химиотерапии в режиме IFL (иринотекан 125 мг/м² + ФУ 500 мг/м² + ЛВ 20 мг/м² 4 еженедельных введения каждые 6 недель) с Авастином в дозе 5 мг/кг или без него [2]. Результаты исследования представлены в *табл. 1*.

В следующем исследовании изучена эффективность Авастина (10 мг/кг каждые 2 недели) в монотерапии по сравнению с комбинацией FOLFOX-4 + Авастин либо только FOLFOX-4 во 2-й линии лечения мКРР. Следует отметить, что после проведения первого промежуточного анализа (с участием 244 больных) рандомизация в группу монотерапии Авастином была закрыта в связи с явным уменьшением выживаемости при таком лечении.

При анализе эффективности терапии в оставшихся двух группах показано значительное увеличение общей выживаемости больных, получавших FOLFOX-4 в комбинации с Авастином по сравнению с FOLFOX-4 (13,0 и 10,8 месяца соответственно; $p = 0,001$). Кроме того, больные, получавшие комбинацию Авастина с FOLFOX-4, имели преимущества в отношении безрецидивной выживаемости и общей эффективности. В результате проведенных исследований Авастин в комбинации с ФУ-содержащей химиотерапией рекомендован FDA США для применения в 1-й и 2-й линиях лечения мКРР.

Вопрос о целесообразности продолжения применения Авастина после прогрессирования в 1-й линии лечения изучен в исследовании BRiTE [3]. Авторы сравнили общую выживаемость больных мКРР, которые после прогрессирования заболевания на 1-й линии терапии (включавшей Авастин в комбинации с различными режимами химиотерапии) продолжили получать Авастин в сочетании с химиотерапией или только химиотерапию, либо завершили противоопухолевое лечение. Общая выживаемость больных, которые завершили противоопухолевую и продолжали получать симптоматическую терапию, составила 12,6 месяца; пациентов, продолживших получать химиотерапию, — 19,9 месяца и больных, которым была продолжена химиотерапия в комбинации с Авастином, — 31,8 месяца. При проведении многофакторного анализа показано, что на увеличение общей выживаемости независимо

Таблица 1. Общая эффективность и выживаемость при химиотерапии IFL ± Авастин у больных мКРР

Параметры	IFL + плацебо	IFL + Авастин 5 мг/кг
Число больных	411	402
Общая эффективность, %	35	45
Медиана длительности эффекта, месяцы	7,1	10,4
Медиана времени до прогрессирования, месяцы	6,2	10,6
Медиана общей выживаемости, месяцы	15,6	20,3

влияло продолжение применения Авастина во 2-й линии лечения.

Огромный интерес представляет изучение комбинации двух моноклональных антител (Авастина и цетуксимаба) в сочетании с химиотерапией. В исследовании Ocean A. и соавт. приняли участие 67 больных распространенным КРР, которые получали химиотерапию mFOLFOX-6, Авастин 5 мг/кг и цетуксимаб (400 мг/м² первая доза и далее по 250 мг/м² еженедельно) [4]. Эффективность терапии составила 55 %, при этом у 71 % больных не отмечено прогрессирования в течение 8 месяцев. Время до прогрессирования составило 9,6 месяца.

В исследовании BOND-2, включившем 83 больных мКРР, изучена эффективность комбинации Авастин + цетуксимаб + иринотекан в сравнении с комбинацией только моноклональных антител (Авастин + цетуксимаб) во 2-й линии лечения у пациентов с прогрессированием на фоне терапии иринотеканом. Следует отметить, что больные в 1-й линии лечения не получали препаратов таргетной терапии. Медиана времени до прогрессирования в группе, получавшей моноклональные антитела в комбинации с иринотеканом, составила 7,3 против 4,9 месяца в группе только таргетной терапии. Общая эффективность терапии составила 37 против 20 %, общая выживаемость – 14,5 и 11,4 месяца соответственно.

Ранее было проведено исследование BOND [5], в котором изучались аналогичные режимы, но без Авастина. При оценке эффективности лечения медиана времени до прогрессирования в группе иринотекан + цетуксимаб составила 4,1 месяца, а в группе монотерапии цетуксимабом – 1,5 месяца. Общий эффект составил 22,9 и 10,8 %, а общая выживаемость – 8,6 и 6,9 месяца соответственно.

При сопоставлении данных этих исследований становится очевидным, что добавление Авастина значительно улучшает непосредственные и отдаленные результаты лечения мКРР.

Рак поджелудочной железы

В общей группе больных раком поджелудочной железы (РПЖ) однолет-

ний рубеж выживаемости преодолевают только 20 % больных, а пятилетняя выживаемость не превышает 5 %. Только 15–20 % случаев РПЖ диагностируется на операбельных стадиях. Эффективность химиотерапии варьируется в пределах 5–35 % с медианой общей выживаемости 5,7–11,0 месяцев.

В исследовании II фазы Kindler H. и соавт. (n = 52) изучена эффективность комбинации Авастина с гемцитабином (гемцитабин 1000 мг/м² внутривенно в 1-й, 8-й и 15-й дни, Авастин 10 мг/кг в 1-й и 15-й дни каждые 28 дней) в 1-й линии лечения больных метастатическим РПЖ (мРПЖ). Частичного регресса удалось достичь в 21 % случаев, стабилизации болезни – в 46 %. Медианы безрецидивной и общей выживаемости составили 5,4 и 8,8 месяца соответственно, а годовая выживаемость 29 % [6]. Из осложнений III–IV степеней отмечено развитие артериальной гипертензии у 19 % больных, тромбозов у 13 %, перфораций полых органов у 8 %, протеинурии у 2 % и кровотечений у 2 % пациентов.

Полученные в этом исследовании данные способствовали проведению исследования III фазы CALGB (Cancer and Leukemia Group B; n = 590), в котором эффективность комбинации гемцитабин/Авастин сравнивалась с таковой терапии гемцитабин/плацебо в группе больных мРПЖ [7]. Авастин назначали в дозе 10 мг/кг в 1-й день каждые 2 недели. Однако в этом исследовании не удалось добиться увеличения общей выживаемости больных (медианы общей выживаемости составили 5,7 и 6,0 месяцев в группах гемцитабин/Авастин и гемцитабин/плацебо соответственно). Одной из возможных причин такого результата может быть больший процент пациентов со статусом ECOG-1 в исследовании CALGB (ECOG-0/1 – 36/53 %) по сравнению с исследованием II фазы Kindler H. и соавт. (ECOG-0/1 – 60/38 %). При анализе общей выживаемости в зависимости от указанного показателя оказалось, что в группе больных со статусом ECOG-0 ее медиана составила 8,0 месяцев против 4,8 при ECOG-1

На сегодняшний день наиболее эффективным стандартом лечения

мРПЖ в 1-й линии лечения является комбинация гемцитабина с эрлотинибом. При ее применении медиана общей выживаемости составляет 6,4 месяца, одногодичная выживаемость – 24 %.

В 2008 г. были доложены промежуточные результаты исследования III фазы (n = 607), в котором сравнивали эффективность комбинации гемцитабин/эрлотиниб (эрлотиниб 100 мг/сут перорально, гемцитабин 1000 мг/м² в 1-й день еженедельно в течение 7 недель каждые 8 недель) и той же комбинации в сочетании с Авастином (5 мг/кг каждые 2 недели) у больных мРПЖ в 1-й линии лечения [8]. При добавлении Авастина отмечено увеличение медианы безрецидивной выживаемости (4,6 против 3,6 месяца), медиана общей выживаемости возросла с 6,0 до 7,1 месяца. Общая эффективность терапии в группах без/с Авастином составила 8,5 и 13,5 % соответственно.

В исследовании II фазы (n = 82) Kim G. и соавт. изучили эффективность комбинации гемцитабин/оксалиплатин с Авастином (гемцитабин 1000 мг/м² и Авастин 10 мг/кг в 1-й и 15-й дни; оксалиплатин 100 мг/м² во 2-й и 16-й дни каждые 28 дней) в 1-й линии лечения у больных мРПЖ [9]. Эффективность комбинации составила 11,3 % (полный и частичный регресс опухоли), медианы безрецидивной и общей выживаемости – 5,7 и 8,1 месяца соответственно. Токсический профиль комбинации (осложнения IV степени) характеризовался нейтропенией (7 %), тромбозами (6 %), тромбоцитопенией (5 %), перфорацией полых органов (1 %).

В настоящее время ведутся активные исследования по изучению эффективности Авастина в комбинации со следующими режимами химиотерапии: капецитабин + эрлотиниб, гемцитабин + капецитабин + эрлотиниб, FOLFOX и др.

Рак желудка

В течение длительного времени рак желудка (РЖ) относился к группе опухолей с низкой чувствительностью к химиотерапии. Только с появлением препаратов нового поколения удалось

добиться увеличения общей выживаемости до 11 месяцев. В связи с этим большие надежды возлагаются на препараты таргетной терапии. При анализе эффективности применения Авастина в комбинации с различными режимами химиотерапии при метастатическом РЖ (мРЖ) в рандомизированных исследованиях II фазы получены обнадеживающие результаты.

В исследовании Shah M. и соавт. приняли участие 47 больных мРЖ, получавших Авастин в сочетании с цисплатином и иринотеканом (Авастин 15 мг/кг в 1-й день, иринотекан 65 мг/м² и цисплатин 30 мг/м² в 1-й и 8-й дни каждые 3 недели) [10]. Частичного и полного регресса опухоли удалось достичь у 65 % пациентов с медианами безрецидивной и общей выживаемости 8,3 и 12,2 месяца соответственно.

Токсический профиль комбинации характеризовался следующими осложнениями, связанными с терапией Авастином:

- артериальная гипертензия (III степень) – у 28 % больных;
- перфорация полых органов – у 6 %;
- инфаркт миокарда – у 2 %;
- тромбоэмболия (III–IV степеней) – у 25 %.

Комбинация Авастина и доцетакселсодержащих режимов химиотерапии позволяет увеличить общую выживаемость больных мРЖ до 70 %.

В исследовании Jhawer M. и соавт. (n = 21) показана эффективность химиотерапии в режиме mDCF + B (Авастин 10 мг/кг, доцетаксел 40 мг/м², ФУ 400 мг/м², ЛВ 400 мг/м² в 1-й день, ФУ 1000 мг/м²/сут в течение 2 дней и цисплатин 40 мг/м² в 3-й день каждые 2 недели) в 1-й линии лечения больных мРЖ. В 2008 г. доложены промежуточные результаты исследования, согласно которым эффективность комбинации составила 71 % (частичный регресс опухоли); стабилизации процесса удалось дос-

тичь у 21 % больных. На момент публикации медианы времени до прогрессирования и общей выживаемости не были достигнуты [11].

Также в 2008 г. на ASCO доложены результаты исследования (n = 8), в котором Авастин использовался в комбинации с доцетакселом и оксалиплатином (Авастин 7,5 мг/кг, доцетаксел 70 мг/м² и оксалиплатин 75 мг/м²) в 1-й линии лечения больных мРЖ. Эффективность режима составила 50 % (частичный регресс опухоли), стабилизация болезни достигнута у 50 % больных [12].

В следующем исследовании II фазы (n = 32) изучена эффективность применения Авастина в комбинации с доцетакселом, цисплатином и иринотеканом (Авастин 10 мг/кг в 1-й день каждые 3 недели, доцетаксел 30 мг/м², цисплатин 25 мг/м² и иринотекан 50 мг/м² в 1-й и 8-й дни каждые 3 недели) в 1-й линии лечения больных мРЖ [13]. У 63 % пациентов отмечен частичный регресс опухоли, у 30 % – стабилизация более 6 месяцев. Из основных проявлений токсичности III–IV степеней зарегистрированы нейтропения (только III степень) – 22 %, диарея (только III степень) – 28 %, тошнота (только III степень) – 6 %, тромбоэмболия – 9 %.

Таким образом, полученные на сегодняшний день данные об эффективности комбинации химиотерапии с Авастином в лечении больных мРЖ представляются многообещающими, но недостаточными для внедрения этого препарата в широкую практику при данной форме рака и требуют дальнейшего изучения в исследованиях III фазы.

В настоящее время при мРЖ ведутся исследования по изучению эффективности комбинации Авастина со следующими режимами химиотерапии в 1-й линии лечения: капецитабин + цисплатин (исследование AVAGAST),

XELOX, FOLFOX, оксалиплатин + паклитаксел и др. Также большой интерес представляет оценка эффективности комбинации Авастина и периоперационной химиотерапии. Например, в исследовании Cunningham D. и соавт., в которое планируется включить около 1100 больных, изучается эффективность периоперационной химиотерапии с включением эпирубина, цисплатина и капецитабина с добавлением Авастина или без него.

Гепатоцеллюлярный рак

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) в 80 % случаев диагностируется на поздних стадиях. У больных, которым была выполнена радикальная операция, в течение первых двух лет в 50 % случаев развивается рецидив. В связи с этим большинству пациентов показана системная терапия. Эффективность химиотерапии у больных ГЦР не превышает 25 %. При этом не отмечено значимого влияния химиотерапии на общую выживаемость этой категории пациентов.

При ГЦР Авастин в режиме монотерапии во 2-й линии лечения изучен в исследовании Siegel A. и соавт. [14]. Среди 46 больных, включенных в исследование, частичного регресса опухоли удалось достичь в 13 % случаев, стабилизации болезни – в 65 %. Медиана времени до прогрессирования составила 6,9 месяца, одно-, двух- и трехлетняя выживаемость – 53, 28 и 23 % соответственно.

В следующем исследовании (n = 33) при метастатическом ГЦР изучались эффективность и токсический профиль режима GEMOX-B: цикл 1 (14 дней) – Авастин 10 мг/кг в 1-й день; цикл 2 и далее – Авастин 10 мг/кг в 1-й и 15-й дни; гемцитабин 1000 мг/м² и оксалиплатин 85 мг/м² во 2-й и 16-й дни каждые 28 дней [15]. Результаты исследования представлены в табл. 2. Наиболее частыми осложнениями III–IV степеней были: нейтропения, повышение уровня трансаминаз, артериальная гипертензия и астенция.

Комбинация Авастина с оксалиплатином и капецитабином (Авастин 5 мг/кг и оксалиплатин 130 мг/м² в 1-й день, капецитабин 825 мг/м² 2 раза в сутки в 1–14-й дни каждые 3 недели)

Таблица 2. Общая эффективность и выживаемость при химиотерапии GEMOX-B у больных метастатическим ГЦР

Параметр	Результаты применения GEMOX-B
Частичный регресс, %	20
Стабилизация болезни, %	27
Медиана времени до прогрессирования, месяцы	5,3
Медиана общей выживаемости, месяцы	9,6

при ГЦР изучена в одном рандомизированном исследовании II фазы (n = 30) [16]. При оценке эффективности режима частичного регресса удалось добиться у 11 % больных, стабилизации болезни – у 78 %. Медиана времени до прогрессирования составила 5,4 месяца, а 3- и 6-месячная выживаемость – 70 и 40 % соответственно. Токсический профиль режима характеризовался развитием периферической нейропатии II–III степеней у

33 % больных, ладонно-подошвенного синдрома – в 11 % случаев, перфорации полых органов – в 3,3 %.

Заключение

Таким образом, Авастин занимает прочную позицию в лечении КРР, позволяя значительно увеличить общую выживаемость больных с диссеминированным заболеванием. Комбинированное применение Авастина и химиотерапии при операбельных ме-

тастазах в печень в качестве неоадьювантного лечения с целью достижения максимального эффекта является рациональным и позволяет в ряде случаев добиться полного излечения больных. Проведенные исследования показали эффективность применения Авастина и при таких резистентных опухолях, как РЖ, РПЖ и ГЦР. Рациональное комбинированное лечение при этих злокачественных опухолях интенсивно развивается.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kabbinavar F, et al. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:60–65.
2. Hurwitz H, et al. 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(23):2335–42.
3. Grothey A, Sugrue M, Purdie D, 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 Oct 14. [Epub ahead of print]
4. Ocean A, O'Brien K, Lee J, et al. Phase II trial of FOLFOX6, bevacizumab and cetuximab in patients with Colorectal Cancer. Meeting Proceedings 43rd ASCO 2007, abstr 4075.
5. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:337–45.
6. Kindler H, Friberg G, Singh D, et al. Phase II trial of bevacizumab plus gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:8033–40.
7. Kindler H, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of gemcitabine (G) plus bevacizumab (B) versus gemcitabine plus placebo (P) in patients (Pts) with advanced pancreatic cancer (PC): A preliminary analysis of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 80303. *J Clin Oncol* 2007;25(18 Suppl.):4508.
8. Vervenne W, Bennouna J, Humblet Y, et al. A randomized, double-blind, placebo (P) controlled, multicenter phase III trial to evaluate the efficacy and safety of adding bevacizumab (B) to erlotinib (E) and gemcitabine (G) in patients (pts) with metastatic pancreatic cancer. ASCO 2008.
9. Kim G, Oberg A, Foster N, et al. Phase II trial of bevacizumab, gemcitabine, oxaliplatin in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma. ASCO 2007.
10. Shah M, Ramanathan R, Ilson D, et al. Multicenter Phase II Study of Irinotecan, Cisplatin, and Bevacizumab in Patients With Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:5201–06.
11. Jhaver M, Ilson D, Robinson E, et al. Interim results of a phase II study of modified docetaxel, cisplatin, fluorouracil (mDCF), and bevacizumab (BEV) in patients with metastatic gastroesophageal (GE) adenocarcinoma. ASCO 2008.
12. El-Rayes B, Hammad N, Philip P, et al. A phase II study of bevacizumab, docetaxel and oxaliplatin in gastric and gastroesophageal junction (GEJ) cancer. ASCO 2008.
13. Enzinger P, Ryan D, Regan E, et al. Phase II trial of docetaxel, cisplatin, irinotecan, and bevacizumab in metastatic esophagogastric cancer. ASCO 2008.
14. Siegel A, Cohen E, Ocean A, et al. Phase II Trial Evaluating the Clinical and Biologic Effects Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26:2992–98.
15. Zhu A, Blaszkowsky L, Ryan D, et al. Phase II Study of Gemcitabine and Oxaliplatin in Combination With Bevacizumab in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:1898–903.
16. Sun W, Haller D, Mykulowycz K, et al. Combination of capecitabine, oxaliplatin with bevacizumab in treatment of advanced hepatocellular carcinoma (HCC): A phase II study. ASCO 2007.