

## БЕВАЦИЗУМАБ (АВАСТИН) В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.Н. Луд, И.П. Ганьшина  
РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Рассматриваются возможности использования бевацизумаба (Авастина) в лечении диссеминированного рака молочной железы (РМЖ). Проведенные клинические исследования свидетельствуют о высокой эффективности бевацизумаба при лечении больных HER2-негативным РМЖ. Имеющиеся данные об эффективности комбинации эндокринной терапии и бевацизумаба требуют дальнейшего изучения в исследованиях III фазы. Большой интерес представляют результаты активно ведущихся исследований III фазы, в которых анализируется целесообразность применения бевацизумаба в лечении больных HER2-позитивным РМЖ в комбинации с трастузумабом и химиотерапией.

**Ключевые слова:** диссеминированный рак молочной железы, бевацизумаб, таксаны, антрациклины, эндокринная терапия, трастузумаб

**Б**евацизумаб (Авастин) в комбинации с паклитакселом был одобрен FDA в качестве стандарта химиотерапии первой линии в лечении больных HER2-негативным диссеминированным раком молочной железы (РМЖ). Одобрение получено на основании результатов рандомизированного исследования III фазы E2100, в котором удалось добиться статистически значимого увеличения медианы времени до прогрессирования и общей эффективности при применении комбинации паклитаксела с бевацизумабом [1].

В исследование были включены 722 больные диссеминированным РМЖ, ранее не получавшие химиотерапию по поводу метастатической болезни, которым после рандомизации проведена стандартная химиотерапия (паклитаксел 90 мг/м<sup>2</sup> в 1-й, 8 и 15-й дни каждые 28 дней; n = 326) или химиотерапия в комбинации с бевацизумабом (10 мг/кг каждые 2 недели; n = 347).

При анализе результатов в группе паклитаксел + бевацизумаб отмечено достоверное увеличение общей эффективности (48,9 против 22,2 %; p < 0,0001) и медианы времени до прогрессирования (11,3 против 5,8 месяца; p < 0,0001) без влияния на медиану общей выживаемости (26,7 и 25,2 месяца; p = 0,16).

Среди всех случаев РМЖ 15–20 % составляют больные с т. н. трижды негативными (triple-negative) опухолями, которые характеризуются отсут-

ствием экспрессии стероидных рецепторов (эстрогена и прогестерона) и HER2 [2]. Клинически для больных “трижды негативным” РМЖ характерны более высокая частота висцеральных метастазов и метастазов в головной мозг, более молодой возраст начала заболевания, что обуславливает неблагоприятное течение заболевания. Выделение данного подтипа РМЖ в особую группу связано с отсутствием дополнительных возможностей лечения, кроме химиотерапии.

В исследовании E2100 у больных “трижды негативным” РМЖ показано значительное преимущество комбинации бевацизумаба с паклитакселом по сравнению с монотерапией паклитакселом с точки зрения безрецидивной выживаемости (8,8 против 4,6 месяца; отношение рисков – 0,53).

Во втором плацебо-контролируемом исследовании III фазы AVADO была изучена эффективность комбинации бевацизумаба с доцетакселом в качестве химиотерапии первой линии у больных метастатическим HER2-негативным РМЖ (n = 736).

Пациентки рандомизировались в три лечебные группы:

- 1) PL + D: доцетаксел 100 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день + плацебо в 1-й день каждые 3 недели (n = 241);
- 2) BV7.5 + D: доцетаксел 100 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день + бевацизумаб 7,5 мг/кг в 1-й день каждые 3 недели (n = 248);
- 3) BV15 + D: доцетаксел 100 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день + бевацизумаб 15 мг/кг в 1-й день каждые 3 недели (n = 247).

При медиане наблюдения 19,5 месяца отмечено достоверное увеличение общей эффективности и медианы времени до прогрессирования при добавлении бевацизумаба (табл. 1) [3]. Дополнительно был проведен ретроспективный анализ эффективности комбинаций в возрастной подгруппе ≥ 65 лет (n = 127).

Таким образом, применение бевацизумаба в различных дозах (7,5 и 15 мг/кг) в комбинации с доцетакселом статистически достоверно улучшает результаты лечения HER2-негативного метастатического РМЖ. В обоих исследованиях (E2100 и AVADO) терапия бевацизумабом продолжалась до прогрессирования болезни, а в исследовании AVADO – и после прогрессирования болезни на фоне химиотерапии второй линии.

Интерес представляет изучение эффективности бевацизумаба в комбинации с капецитабином. В исследовании III фазы AVF2119g проведена оценка эффективности капецитабин + бевацизумаб в качестве химиотерапии второй и третьей линий [4]. С ноября 2000 по март 2002 г. в исследование были включены 462 пациентки с диссеминированным РМЖ, ранее получавшие химиотерапию с включением антрациклинов и таксанов, которым после рандомизации назначали либо стандартную химиотерапию (n = 230; капецитабин 2500 мг/м<sup>2</sup>/сут в 2 приема в 1–14-й дни каждые 3 недели), либо то же лечение в комбинации с бевацизумабом (n = 232; 15 мг/кг в 1-й день

каждые 3 недели). При добавлении бевацизумаба удалось достичь статистически значимого увеличения только общей эффективности (19,8 против 9,1 %;  $p = 0,001$ ) без существенного влияния на медиану времени до прогрессирования (4,9 и 4,17 месяца) и медиану общей выживаемости (15,1 и 14,5 месяца).

В исследовании II фазы XCALIVr ( $n = 106$ ) эффективность комбинации капецитабина и бевацизумаба оценивалась в качестве терапии первой линии в лечении больных метастатическим РМЖ [5, 6]. Общая эффективность составила 38 %, медиана времени до прогрессирования – 5,7 месяца, а медиана общей выживаемости – более 16 месяцев. Серьезные нежелательные явления наблюдались редко: ладонно-подошвенный синдром III степени – у 13 %, тромбоэмболия IV степени – у 2 % больных.

В другом рандомизированном исследовании II фазы показана высокая эффективность комбинации капецитабин + доцетаксел + бевацизумаб в первой линии лечения больных метастатическим РМЖ ( $n = 45$ ). При медиане наблюдения 7,5 месяца общая эффективность составила 53 % с медианой времени до прогрессирования 8,4 месяца [7].

На сегодняшний день открытым остается вопрос о выборе оптимальной комбинации химиотерапии, а также о сроках начала и длительности терапии бевацизумабом.

С целью изучения эффективности комбинации бевацизумаба с различными режимами химиотерапии в первой и второй линиях лечения HER2-негативного метастатического РМЖ были организованы рандомизированные плацебо-контролируемые исследования III фазы RIBBON-1 и RIBBON-2.

Таблица 1. Исследование AVADO: эффективность химиотерапии в комбинации с бевацизумабом в 1-й линии лечения метастатического РМЖ

Показатель	PL + D	BV7.5 + D	BV15 + D
Общая эффективность, %	45,9	55,2	64,1
$p$		0,0595	0,0002
Медиана времени до прогрессирования, мес.,	8,0	9,0	10,0
$p$		0,0164	0,0002
Возрастная группа $\geq 65$ лет, $n$	38	41	48
Общая эффективность, %	50,0	44,1	62,2
$p$		0,6323	0,3095
Медиана времени до прогрессирования, мес.,	7,7	9,0	10,3
$p$		0,1049	0,0102

В 2009 г. доложены предварительные результаты исследования RIBBON-1 [8], в котором после рандомизации пациентки в соотношении 2 : 1 включены в две лечебные группы: 1) химиотерапия + бевацизумаб (15 мг/кг в 1-й день каждые 3 недели); 2) химиотерапия + плацебо. В исследовании применяется стандартная химиотерапия на основе таксанов (доцетаксел или паклитаксел), антрациклинов (доксорубин, эпирубицин) и капецитабина. С декабря 2005 по август 2007 г. в исследование включены 1237 больных метастатическим HER2-негативным РМЖ, ранее не получавших химиотерапию по поводу диссеминированного процесса, имеющих статус ECOG 0-1. После регистрации прогрессирования болезни пациентки могли продолжить или начать терапию бевацизумабом в открытой фазе исследования совместно с химиотерапией второй линии.

В исследовании принимают участие 250 центров из 22 стран. В группу капецитабин + бевацизумаб/плацебо включены 615 больных, в группу таксаны + бевацизумаб/плацебо – 307, а в группу антрациклины + бевацизумаб/плацебо – 315. Клиническая характеристика пациенток представлена в табл. 2.

На момент публикации промежуточного анализа медиана наблюдения составила 15,6 месяца в группе капе-

цитабин + бевацизумаб/плацебо и 19,2 месяца в группе таксаны/антрациклины + бевацизумаб/плацебо.

При анализе показано значительное увеличение частоты объективного ответа и медианы времени до прогрессирования у больных, получавших комбинацию бевацизумаба с химиотерапией (табл. 3).

Медиана времени до прогрессирования в группе больных, получавших химиотерапию на основе таксанов, составила 8,2 и 9,2 месяца ( $p = 0,0547$ ) при использовании плацебо ( $n = 104$ ) или бевацизумаба ( $n = 203$ ), а медиана времени до прогрессирования в группе, получавшей антрациклины, – 7,9 и 9,2 месяца ( $p < 0,0001$ ) при использовании плацебо ( $n = 103$ ) или бевацизумаба ( $n = 212$ ).

Профиль токсичности характеризовался специфическими для бевацизумаба нежелательными явлениями (табл. 4), приведшими к прекращению терапии исследуемым препаратом (бевацизумаб/плацебо) в 11,9 % случаев в группах капецитабин/плацебо и капецитабин/бевацизумаб, в 7,8 и 24,1 % случаев – в группах таксаны/плацебо и таксаны/бевацизумаб и в 4,0 и 14,3 % случаев – в группах антрациклины/плацебо и антрациклины/бевацизумаб соответственно.

Таким образом, комбинация бевацизумаба со стандартной химиотера-

Таблица 2. Исследование RIBBON-1: клиническая характеристика больных

Показатель	Капецитабин ( $n = 615$ )		Таксаны/антрациклины ( $n = 622$ )	
	плацебо ( $n = 206$ )	бевацизумаб ( $n = 409$ )	плацебо ( $n = 207$ )	бевацизумаб ( $n = 415$ )
Средний возраст, годы	57	56	55	55
ЭР <sup>+</sup> и ПР <sup>+</sup> , %	74	77	77	76
ЭР <sup>-</sup> /ПР <sup>-</sup> /HER2 <sup>-</sup> , %	25	22	23	24
Зоны метастатического поражения (более 3), %	45	43	45	45
Измеряемые проявления болезни, %	79	80	86	83

Примечание. ЭР – эстрогеновые рецепторы, ПР – прогестероновые рецепторы.

Таблица 3. Исследование RIBBON-1: эффективность химиотерапии

Показатель	Капецитабин (n = 615)		Таксаны/антрациклины (n = 622)	
	плацебо	бевацизумаб	плацебо	бевацизумаб
Общая эффективность, %	23,6	35,4	37,9	51,3
	p = 0,0097		p = 0,0054	
Медиана времени до прогрессирования, мес.	5,7	8,6	8,0	9,2
	p = 0,0002		p < 0,0001	
Медиана общей выживаемости, мес.	21,2	29,0	23,8	25,2
	p = 0,2706		p = 0,8298	
Одногодичная выживаемость, %	74	81	83	81
	p = 0,076		p = 0,44	
Летальность, %	35	30	35	34

пией в первой линии лечения больных диссеминированным HER2-негативным РМЖ значительно увеличивает частоту объективного ответа и медиану времени до прогрессирования.

С учетом предположения о том, что совместное применение антиангиогенной и эндокринной терапии снижает риск развития резистентности к последней, интерес представляет изучение эффективности их комбинации в лечении больных РМЖ.

В 2009 г. доложены результаты рандомизированного исследования II фазы, в котором изучалась эффективность комбинации бевацизумаба с анастрозолом или фулвестрантом в первой линии лечения больных диссеминированным РМЖ (n = 79) [9]. В исследование включены пациентки с рецептор-положительной опухолью, ранее не получавшие эндокринной и химиотерапии по поводу диссеминированного процесса, имеющие как измеряемые, так и неизмеряемые проявления болезни, находящиеся в постменопаузе.

После рандомизации больных включили в две лечебные группы: 1) анастрозол (1 мг перорально ежедневно) для пациенток с безрецидивным периодом после завершения адъювантной эндокринной терапии более 12 месяцев или прогрессированием болезни на фоне

адъювантной терапии тамоксифеном; 2) фулвестрант (500 мг в 1-й день и 250 мг в 15-й день внутримышечно, затем 250 мг внутримышечно каждые 28 дней) для пациенток с безрецидивным периодом после завершения адъювантной эндокринной терапии ингибиторами ароматазы менее 12 месяцев или прогрессированием болезни на фоне адъювантной терапии ингибиторами ароматазы. Бевацизумаб в дозе 10 мг/кг внутривенно в 1-й день каждые 2 недели назначался в обеих лечебных группах. Оценка эффективности лечения проводилась каждые 8 недель.

Объективного ответа в виде частичного регресса удалось достичь у 24 % больных, а длительной стабилизации процесса (более 24 недель) – у 57 %. Медиана времени до прогрессирования составила 16,3 месяца в группе анастрозол/бевацизумаб, а в группе фулвестрант/бевацизумаб к моменту публикации не была достигнута. Таким образом, в сравнении с историческим контролем добавление бевацизумаба к эндокринной терапии (анастрозол) увеличивает медиану времени до прогрессирования с 7,0–9,0 до 16,3 месяца.

В другом исследовании II фазы изучались эффективность и профиль токсичности комбинации летрозолола (2,5 мг перорально ежедневно) и бева-

цизумаба (15 мг/кг внутривенно в 1-й день каждые 3 недели) в лечении больных ЭР<sup>+</sup>- и/или ПР<sup>+</sup>-метастатическим РМЖ, ранее получавших не более двух линий химио- или эндокринной терапии по поводу диссеминированного процесса (n = 43) [10].

По данным предварительного анализа, стабилизации болезни удалось достичь у 67 % больных, а частичного регресса опухоли – у 9 %. Медиана времени до прогрессирования составила 17,1 месяца.

Профиль токсичности комбинации характеризовался развитием артериальной гипертензии (58 %; II и III степеней у 19 и 26 % больных соответственно), протеинурии (67 %; II и III степеней у 14 и 19 %), головной боли (51 %; II и III степеней у 16 и 7 %), общей слабости (74 %; II и III степеней у 19 и 2 %) и суставных болей (63 %; II степень у 19 %).

Таким образом, показана высокая эффективность комбинации эндокринной терапии с бевацизумабом. В настоящее время ведется набор в два крупных исследования, в которых будет проведен сравнительный анализ эффективности и токсического профиля комбинаций тамоксифен или летрозол ± бевацизумаб (CALGB-40503) и летрозол ± бевацизумаб (GEICAM/2006-11) в первой линии эндокринотерапии местнораспространенного и метастатического РМЖ у больных в менопаузе.

Роль бевацизумаба в неоадъювантном лечении “трижды негативного” РМЖ IIA–IIIA стадий была изучена в исследовании II фазы (n = 51) [11]. После проведения курса химиотерапии (цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день каждые 3 недели, 4 цикла) + бевацизумаб (15 мг/кг каждые 3 недели, 3 цикла) полного клинического регресса опухоли удалось достичь у 27 % больных, частичного – у 53 %,

Таблица 4. Исследование RIBBON-1: профиль токсичности (нежелательные явления ≥ III ст.)

Показатель	Капецитабин		Таксаны		Антрациклины	
	ПЛ (n = 201)	БВ (n = 404)	ПЛ (n = 102)	БВ (n = 203)	ПЛ (n = 100)	БВ (n = 210)
Кровотечение, %	0,5	0,2	0	5,4	0	0
Перфорация полых органов, %	0	0	1,0	2,0	0	0
Артериальная гипертензия	1,0	9,4	2,0	8,9	0	10,0
Протеинурия, %	0	2,2	0	3,4	0	1,9
Тромбоземболия	3,5	4,8	4,9	2,0	1,0	2,9

Примечание. ПЛ – плацебо, БВ – бевацизумаб.

а полного патологического регресса (4–5-й степеней по Miller–Payne) – у 37 % больных. В послеоперационном периоде пациенты получали химиотерапию на основе антрациклинов или таксанов + бевацизумаб. Отдаленные результаты исследования не были опубликованы.

В исследовании Forero-Torres A. и соавт. при использовании летрозола (2,5 мг перорально ежедневно) + бевацизумаб (15 мг/кг внутривенно каждые 3 недели) в неoadъювантном лечении больных рецептор-позитивным РМЖ (T1c–T4d и/или N0–3, кроме T1N0M0; n = 29) при использовании в неoadъю-

вантном режиме комбинации бевацизумаб/трастузумаб с химиотерапией (паклитаксел/карбоплатин) полный патологический регресс получен в 65 % случаев.

Большой интерес представляет изучение эффективности бевацизумаба в группе больных HER2-позитивным диссеминированным РМЖ. Сразу несколько рандомизированных исследований III фазы посвящены оценке комбинации стандартной химиотерапии + трастузумаб ± бевацизумаб в первой линии лечения больных метастатическим РМЖ: AVEREL (доцетаксел/трастузумаб ± бевацизумаб), ВЕТН (доцетаксел/карбоплатин/трастузумаб ± бевацизумаб или 3 цикла [доцетаксел] + 3 цикла [FEC \*]/трастузумаб ± беваци-

цизумаб), EOCG-E1105 (трастузумаб/паклитаксел ± карбоплатин ± бевацизумаб) и др.

Таким образом, проведенные клинические исследования свидетельствуют о высокой эффективности препарата бевацизумаб (Авастин) при лечении больных HER2-негативным РМЖ. Имеющиеся данные об эффективности комбинации эндокринной терапии и бевацизумаба требуют дальнейшего изучения в исследованиях III фазы. Большой интерес представляют результаты активно ведущихся исследований III фазы, в которых анализируется целесообразность применения бевацизумаба в лечении больных HER2-позитивным РМЖ в комбинации с трастузумабом и химиотерапией.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Miller K, Wang M, Gralow J, et al. A randomized phase III trial of paclitaxel versus paclitaxel plus bevacizumab as first-line therapy for locally recurrent or metastatic breast cancer: a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2100). *Breast Cancer Res Treat* 2005;94(Suppl. 1):S6, abstr. 3.
2. Cleator S, Heller W, Coombes R, et al. Triple-negative breast cancer: therapeutic options. *Lancet Oncol* 2007;8(3):235–44.
3. Pivot X, Verma S, Thomssen C, et al. Clinical benefit of bevacizumab (BV) plus first-line docetaxel (D) in elderly patients (pts) with locally recurrent (LR) or metastatic breast cancer (mBC): AVADO study. *Ann Meet Am Soc Clin Oncol* 2009, abstr. 1094.
4. Miller K, Chap L, Holmes F, et al. Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:792–99.
5. Miller K, Gradishar W, Moish C, et al. Capecitabine plus bevacizumab in first line metastatic breast cancer: an interim safety and efficacy report of the first phase of Xeloda plus Avastin 1st line metastatic breast cancer trial. *Breast Cancer Res Treat* 2006;100(Suppl. 1):S103, abstr. 2068.
6. Sledge G, Miller K, Moisa C, et al. Safety and efficacy of capecitabine (C) plus bevacizumab (B) as first-line in metastatic breast cancer. Presented at: the 43rd Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; June 1–5, 2007; Chicago, FL.
7. Perez E, Hillman D, Kugler J, et al. North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) N0432: Phase II trial of docetaxel with capecitabine and bevacizumab as first line chemotherapy for patients with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006;100(Suppl. 1):2069a.
8. Robert N, Dieras V, Glaspy J, et al. RIBBON-1: Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab (B) for first-line treatment of HER2-negative locally recurrent or metastatic breast cancer (MBC). *ASCO Annual Meeting* 2009;27(15S Suppl.): abstr. 1005.
9. Rubin M, Barton J, Shipley D, et al. Efficacy results from a multicenter phase II noncomparative two-arm pilot trial of bevacizumab with anastrozole or fulvestrant as first-line endocrine therapy for metastatic breast cancer. *ASCO Annual Meeting* 2009, abstr. 1091.
10. Traina T, Rugo H, Caravelli J, et al. Feasibility Trial of Letrozole in Combination With Bevacizumab in Patients With Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2009;27.
11. Ryan P, Tung N, Isakoff S, et al. Neoadjuvant cisplatin and bevacizumab in triple negative breast cancer (TNBC): Safety and efficacy. 45th American Society of Clinical Oncology Annual Meeting 2009.
12. Forero-Torres A, Galleshaw J, Jones C, et al. A pilot open-label trial of preoperative (neoadjuvant) letrozole in combination with bevacizumab in postmenopausal women with newly diagnosed operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(Suppl.):abstr. 625.

### Информация об авторах:

**Ганьшина Инна Петровна** – ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН;

**Луд Анна Николаевна** – научный сотрудник отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.

Тел. 8(905)520-99-31

\* FEC – фторурацил + эпирубицин + циклофосфамид.