

## Дайджест

**Ключевые слова:**

метастатический колоректальный рак, бевацизумаб (Авастин), химиотерапия, фторпиримидины, оксалиплатин, иринотекан, эффективность, токсичность.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ СОЧЕТАНИЯ БЕВАЦИЗУМАБА С ХИМИОТЕРАПИЕЙ 2-Й ЛИНИИ У БОЛЬНЫХ ПРОГРЕССИРУЮЩИМ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ

*Представлен краткий обзор результатов рандомизированных клинических исследований, в которых изучали эффективность и безопасность применения бевацизумаба (Авастин) в комбинации с различными режимами химиотерапии у больных с рецидивирующими и метастатическими злокачественными новообразованиями (рак яичника, молочной железы, немелкоклеточный рак легкого, колоректальный рак). Основное внимание уделено представленным в 2012 г. итогам крупного международного исследования III фазы, продемонстрировавшим улучшение показателей общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования на фоне приемлемой токсичности при сочетании бевацизумаба со стандартными режимами химиотерапии 2-й линии в лечении пациентов с метастатическим колоректальным раком, прогрессирующим после проведения включавшей бевацизумаб 1-й линии терапии.*

Дальнейшее повышение результативности лечения пациентов как с впервые выявленными злокачественными новообразованиями, так и при прогрессировании заболевания связывают с применением препаратов направленного молекулярного действия, в частности, блокирующих неоангиогенез в опухолях. В регуляции этого процесса (переход аваскулярной фазы роста новообразования в васкулярную) важнейшую роль играет фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor — VEGF). Продукция VEGF высоко значима не только для стимуляции роста эндотелия с формированием новых капилляров, но и для повышения проницаемости сосудистой стенки, что способствует распространению клеток первичной опухоли через кровеносные и лимфатические сосуды. Установлено также значение VEGF в развитии опухолеассоциированной супрессии у больных со злокачественной опухолью [1–4].

Существует мнение, что применение антиангиогенных препаратов, мишенью которых являются генетически стабильные эндотелиальные клетки, в принципе, должно в меньшей степени индуцировать лекарственную резистентность по сравнению с использованием химиопрепаратов, воздействующих на генетически нестабильные опухолевые клетки [5]. Продemonстрировано, что антиангиогенная терапия может сопровождаться клиническим эффектом без проявлений кумулятивной токсичности и несмотря на развитие резистентности к химиотерапии (ХТ) [6]. По данным доклинических исследований, продолжительная ингибция VEGF сопровождается стойкой регрессией опухоли [7–10].

Согласно данным многочисленных клинических испытаний установлена в ряде клинических ситуаций активность у больных с различными солидными опухолями препарата бевацизумаб (Авастин) — рекомбинантных гуманизированных моноклональных антител (МкАТ) к VEGF, связывающих и нейтрализующих этот фактор.

В частности, позитивный эффект (улучшение показателей выживаемости без прогрессирования (ВБП) болезни) применения сочетания бевацизумаба с различными режимами ХТ в разных линиях лечения больных раком яичника (РЯ) продемонстрирован в настоящее время в 3 крупных международных исследованиях фазы III: ICON 7, GOG 218 и OCEANS. На основании результатов этих исследований в декабре 2011 г. European Medicines Agency утверждена в странах Европейского Союза комбинация бевацизумаб + паклитаксел + карбоплатин для применения в 1-й линии терапии пациенток с рецидивирующим РЯ [11–16].

По результатам 2 метаанализов рандомизированных многоцентровых клинических испытаний у пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМКРЛ) использование бевацизумаба в сочетании с платиносодержащими режимами ХТ сопровождается снижением относительного риска (ОР) и улучшением показателей как безрецидивной, так и общей выживаемости (БРВ, ОВ), по сравнению с проведением только платиносодержащей ХТ [17–20]. Согласно рекомендациям ESMO (European Society for Medical Oncology) при метастатическом НМКРЛ бевацизумаб может быть применен при отсутствии противопоказаний у пациентов со стату-

сом PS (performance status) 0–1 в комбинации с 1-й линией ХТ паклитакселом/карбоплатином, а также другими платиносодержащими режимами [21].

Показана потенциальная эффективность бевацизумаба для лечения пациенток с метастатическим раком молочной железы (РМЖ), особенно тройным негативным. Одним из первых исследований такого рода было испытание E2100, дизайн которого предполагал сравнение эффективности монотерапии паклитакселом и комбинации паклитаксела + бевацизумаба в 1-й линии терапии диссеминированного РМЖ. Параметры общего ответа на лечение и БРВ были выше при использовании комбинированного (с бевацизумабом) режима во всех подгруппах, но трансляционный анализ позволил выделить подгруппу больных с тройным негативным РМЖ как наиболее перспективную: продолжительность жизни без прогрессирования в этой подгруппе при лечении с использованием бевацизумаба составила 10,6 мес по сравнению с 5,3 мес в контроле ХТ. Согласно данным другого исследования применение аналогичного испытанию E2100 терапевтического режима с бевацизумабом в 1-й линии лечения пациенток с метастатическим РМЖ обеспечивает медиану БРВ более 9 мес, независимо от базовых характеристик опухоли [22–24]. Комбинация бевацизумаба с паклитакселом или капецитабином в 1-й линии терапии больных метастатическим РМЖ с ограниченными опциями лечения включена в рекомендации ESMO 2012 по диагностике и лекарственной терапии РМЖ [25].

Благодаря применению бевацизумаба в последние годы улучшены показатели результативности лекарственной терапии больных метастатическим колоректальным раком (мКРР). В частности, показано, что применение бевацизумаба в комбинации с иринотеканом, флуороурацилом (болусно) и кальция фолинатом у ранее не леченных больных мКРР значительно повышает объективный ответ (ОО), а также ОВ и БРВ [26]. При сочетании бевацизумаба и оксалиплатинсодержащих режимов ХТ также отмечали улучшение БРВ, хотя уровни ОО и ОВ существенно не изменялись [27]. В рандомизированном исследовании II фазы продемонстрировано повышение ОО и показателей выживаемости при использовании бевацизумаба в сочетании с флуороурацилом/кальция фолинатом [28]. Улучшение показателей выживаемости пациентов с мКРР, не получавших бевацизумаб ранее, при его включении в 1-ю и 2-ю линию лечения в комбинации со стандартными терапевтическими режимами подтверждено данными ряда исследований, включавших большие когорты наблюдаемых [29–34]. При комбинировании бевацизумаба с различными режимами ХТ медиана ВВП составляла 10–12 мес [29, 35]. Аналогичная медиана БРВ (10,7 мес) больных с мКРР определена в исследовании, в котором оценивали эффективность 1-й линии лечения в режиме FOLFIRI + максимум 12 циклов бевацизума-

ба [37]. Медиана ОВ в этом исследовании — 31,6 мес, что достоверно выше, чем в других; возможно, это обусловлено проведением 2–3-й линии терапии при прогрессировании КРР [26–31]. Следует отметить, что несмотря на несомненный прогресс в лечении больных мКРР, все еще не получен ответ на ряд вопросов, в частности об оптимальной длительности применения бевацизумаба (терапевтическое и поддерживающее введение) в 1-й линии лечения ответивших пациентов. Согласно данным одних исследований, для обеспечения более высокой ОВ предпочтительно непрерывное применение бевацизумаба до прогрессирования процесса, согласно другим — возможно его прерывистое применение (ограничение количества курсов) без ускорения прогрессирования заболевания [27, 34, 38]. Ожидается, что окончательный ответ на этот вопрос будет получен в крупных исследованиях III фазы, например, таких как SWOG S0600 [37].

Отсутствуют стандартные режимы терапии пациентов с мКРР при прогрессировании заболевания после 1-й линии лечения. Согласно версии 2012 г. рекомендаций National Comprehensive Cancer Network (NCCN) бевацизумаб во 2-й линии терапии может быть применен у пациентов, не получавших его ранее [36]. Другими вариантами 2-й линии может быть использование различных химиотерапевтических препаратов или их комбинаций (не применявшихся ранее), а также ХТ в сочетании с таргетными препаратами, блокирующими EGFR (рецептор эпидермального фактора роста) у пациентов, опухоли которых экспрессируют *KRAS* дикого типа [39–41].

Недавно представлены результаты проспективного межгруппового рандомизированного открытого исследования III фазы ML18147 (NCT00700102), в котором изучали эффективность применения бевацизумаба при прогрессировании заболевания у пациентов с мКРР, получавших в 1-й линии лечения стандартные режимы ХТ + бевацизумаб [42]. Исследование инициировано в 2006 г. Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) в Германии и Австрии; в 2008 г. оно трансформировано в исследование компании «Roche» с включением 220 клинических центров 15 стран (Австрия, Бельгия, Чешская Республика, Дания, Эстония, Финляндия, Франция, Германия, Нидерланды, Норвегия, Португалия, Испания, Швеция, Швейцария, Саудовская Аравия). С 1 февраля 2006 г. по 9 июня 2010 г. в исследование включены 820 пациентов ≥18 лет с гистологически подтвержденным нерезектабельным измеряемым мКРР, имевших статус ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0–2, у которых наблюдали прогрессирование заболевания после стандартной ХТ 1-й линии (фторпиримидины + оксалиплатин или иринотекан) и терапии бевацизумабом. Продолжительность последней должна была быть не менее 3 мес. Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании в соответствии Хельсинкской декларации и требо-

ваниям Рекомендаций о надлежащей клинической практике.

Включенные в исследование пациенты рандомизированы (соотношение 1:1) в 2 группы для получения ХТ + бевацизумаб (409 человек) и лишь ХТ 2-й линии (411 больных). По исходным характеристикам, относительно которых проводили стратификацию, группы сопоставимы (табл. 1). В обеих группах пациенты получали флуороурацил (инфузионно или болюсно) или капецитабин (перорально) и иринотекан или оксалиплатин (по выбору исследователя) (табл. 2). Все режимы 2-й линии базировались на использовании фторпиримидинов; выбор второго химиопрепарата во 2-й линии ХТ определялся режимом 1-й линии лечения (при применении в 1-й линии оксалиплатина — во 2-й линии назначали иринотекан и наоборот). Бевацизумаб вводили внутривенно (в/в) в дозе, эквивалентной 2,5 мг/кг/нед (5 мг/кг каждые 2 нед или 7,5 мг/кг каждые 3 нед). Лечение проводили до прогрессирования заболевания, непереносимой токсичности или отказа пациента продолжать лечение.

Первичная конечная точка — длительность ОВ, определяемая как время с момента рандомизации до смерти от любой причины. Вторичные конечные точки: длительность ВБП — время с момента рандомизации до подтвержденного прогрессирования заболевания или летального исхода; длительность ОВ — от начала 1-й линии лечения до смерти от любой причины; ответ (объективный) опухоли на лечение (RECIST, версия 1.0); переносимость лечения (клинические осложнения, лабораторные данные). Кроме того, предполагалась оценка длительности ОВ, ВБП, а также ОО в зависимости от мутации *KRAS*. Исходные размеры опухолевых очагов определяли (компьютерная томография, радиография, магнитно-резонансная томография) не ранее 28 дней до начала лечения, в дальнейшем — каждые 8–9 нед до прогрессирования заболевания. Токсические эффекты оценивали перед каждым последующим циклом и при окончании лечения в соответствии с критериями NCI (версия 3.0). Протоколом исследования не предусмотрено редукции дозы бевацизумаба. В случаях редукции доз химиопрепаратов, обусловленной проявлениями токсичности, повторного повышения доз после устранения осложнений не проводили.

Исследование имело силу 80% при увеличении ВБП до 6 мес от 25,0 до 37,5%, что эквивалентно увеличению медианы времени до прогрессирования на 5 нед. Согласно данным исследования GERCOR, 6-месячная ВБП после 2-й линии ХТ (переход по сравнению с 1-й линией: от FOLFIRI к FOLFOX или от FOLFOX к FOLFIRI) составила 25% [39]. Исследование ML1847 имело силу 90% для определения ОР 0,77 (увеличение медианы ОВ на 30% при медиане ОВ в группе ХТ 10 мес). Для сравнения показателей выживаемости в группах терапии использовали нестратифицированный log-

Таблица 1  
Исходные демографические и клинические характеристики включенных в исследование ML18147 пациентов [42]

Характеристика	Бевацизумаб + ХТ (n = 409)	ХТ (n = 411)
Пол, n (%)		
Мужской	267 (65)	259 (63)
Женский	142 (35)	152 (37)
Средний возраст, годы (диапазон)	63 (27–84)	63 (21–84)
Статус ECOG, n (%)		
0	179 (44)	178 (43)
1	209 (51)	212 (52)
2	19 (5)	19 (5)
Период без прогрессирования заболевания после 1-й линии лечения, мес		
≤ 9, n (%)	221 (54)	229 (56)
> 9, n (%)	187 (46)	182 (44)
Метастазы только в печени, n (%)		
Нет	300 (73)	292 (71)
Да	109 (27)	118 (29)
Количество органов с метастазами, n (%)		
1	148 (36)	160 (39)
>1	261 (64)	250 (61)
Время от последнего введения бевацизумаба, дни		
≤ 42, n (%)	315 (77)	316 (77)
> 42, n (%)	94 (23)	95 (23)
1-я линия ХТ, n (%)		
На основе иринотекана	240 (59)	237 (58)
На основе оксалиплатина	169 (41)	174 (42)

Таблица 2  
Режимы ХТ, использованные в исследовании ML18147 [42]

Режим	Бевацизумаб + ХТ (n = 407), n (%)	ХТ (n = 407), n (%)
sFOLFIRI	64 (16)	57 (14)
LV5FU2CPT11	27 (7)	30 (7)
FOLFOX4	37 (9)	35 (9)
sFOLFOX4	38 (9)	35 (9)
FOLFOX6	64 (16)	53 (13)
FUFOX	23 (6)	37 (9)
XELIRI	49 (12)	49 (12)
XELOX	58 (14)	46 (11)
Другие режимы	47 (12)	65 (16)

Примечание: sFOLFIRI: упрощенная схема — флуороурацил 400 мг/м<sup>2</sup> в/в болюсно + 2400 мг/м<sup>2</sup> более 46 ч, кальция фолиат 400 мг/м<sup>2</sup> в/в, иринотекан 180 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день каждые 2 нед. LV5FU2CPT11: флуороурацил 400 мг/м<sup>2</sup> в/в болюсно + 600 мг/м<sup>2</sup> (central venous line) более 22 ч в 1; 2; 15-й и 16-й день, кальция фолиат 200 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1; 2; 15-й и 16-й день, иринотекан 180 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й и 15-й день каждые 4 нед. FOLFOX4: флуороурацил 400 мг/м<sup>2</sup> в/в болюсно + 600 мг/м<sup>2</sup> в/в более 22 ч в 1-й и 2-й день, кальция фолиат 200 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й и 2-й день, оксалиплатин 85 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день каждые 2 нед. sFOLFOX4: упрощенная схема — фолиат 400 мг/м<sup>2</sup>, флуороурацил 400 мг/м<sup>2</sup> в/в болюсно и 2400 мг/м<sup>2</sup> в/в непрерывной инфузией (более 46 ч), оксалиплатин 85 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день каждые 2 нед. FOLFOX6: флуороурацил 400 мг/м<sup>2</sup> в/в болюсно и 2400 мг/м<sup>2</sup> в/в более 46 ч в 1-й и 15-й день, кальция фолиат 400 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й и 15-й день, оксалиплатин 100 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й и 15-й день каждые 4 нед. FUFOX: флуороурацил 2000 мг/м<sup>2</sup> (central venous line) более 22 ч в 1; 8; 15; 22-й день, кальция фолиат 500 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1; 8; 15; 22-й день, оксалиплатин 50 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1; 8; 15; 22-й день каждые 5 нед. XELIRI: капецитабин 800 мг/м<sup>2</sup> *per os* 2 раза в день в 1–14-й и 22–35-й день, иринотекан 200 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й и 22-й день каждые 6 нед. XELOX: капецитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> *per os* 2 раза в день в 1–14-й и 22–35-й день, оксалиплатин 130 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й и 22-й день каждые 6 нед.

rank тест. ОР рассчитывали с применением модели нестратифицированной регрессии Кокса, распределение событий во времени — с помощью метода Каплана — Мейера. Все значения р явля-



ются двухсторонними, доверительные интервалы (ДИ) — 95%. Нестратифицированный  $\chi^2$ -тест использовали для оценки межгрупповых различий показателей ОО (RECIST) и анализа контроля заболевания. Данные проанализированы по состоянию на 31 мая 2011 г.

Медиана наблюдения в группе ХТ составила 9,6 мес (5,4–13,9 мес), в группе бевацизумаб + ХТ — 11,1 мес (6,4–15,6). Медиана ОВ в группе ХТ — 9 и 8 мес (95% ДИ 8,9–10,7), в группе бевацизумаб + ХТ — 11,2 мес (95% ДИ 10,4–12,2); ОР 0,81 (95% ДИ 0,69–0,94), нестратифицированный log-rank тест  $p = 0,0062$  (рис. 1 а). После выполнения запланированного в исследовании объема терапии лечение продолжено у 275 (69%) пациентов из группы бевацизумаб + ХТ и у 277 (68%) из группы ХТ. 96 пациентов получали бевацизумаб (46 (11%) из группы бевацизумаб + ХТ и 50 (12%) из группы ХТ); 326 пациентов — анти-EGFR препараты (соответственно 157 (39%) и 169 (41%)).

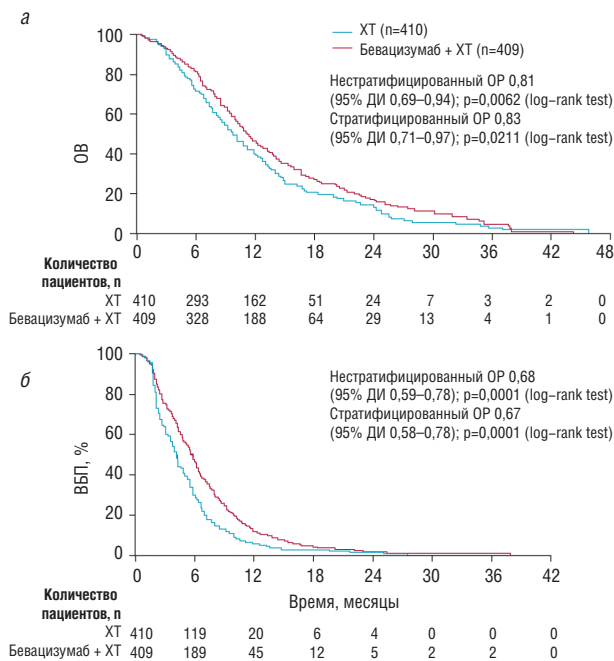


Рис. 1. ОВ и ВВП в зависимости от лечения

Медиана ВВП составила 5,7 мес (95% ДИ 5,2–6,2) в группе бевацизумаб + ХТ и 4,1 мес (95% ДИ 3,7–4,4) в группе ХТ; ОР 0,68 (95% ДИ 0,59–0,78), нестратифицированный log-rank тест  $p < 0,0001$  (рис. 1 б). ОО зарегистрирован у 22 (5%) из 404 пациентов группы бевацизумаб + ХТ и у 16 (4%) из 406 пациентов группы ХТ (нестратифицированный  $\chi^2$ -тест  $p = 0,31$ ) (табл. 3). Контроль над заболеванием достигнут у 275 (68%) пациентов группы бевацизумаб + ХТ против 220 (54%) группы ХТ ( $p < 0,0001$ ).

Медиана ОВ от начала 1-й линии лечения составила 23,9 мес (95% ДИ 22,2–25,7) в группе бевацизумаб + ХТ и 22,5 мес (95% ДИ 21,4–24,5) в группе ХТ; ОР 0,90 (95% ДИ 0,77–1,05), нестратифицированный log-rank тест  $p = 0,17$ .

Таблица 3

Ответ на лекарственную терапию согласно критериям RECIST

Ответ	Бевацизумаб + ХТ (n = 404), n (%)	ХТ (n = 406), n (%)
Полная регрессия	1 (<1)	2 (<1)
Частичная регрессия	21 (5)	14 (3)
Стабилизация процесса	253 (63)	204 (50)
Прогрессирование заболевания	87 (22)	44 (11)
Не исследован	42 (10)	44 (11)

Анализ ОВ, проведенный с учетом исходных демографических и клинических характеристик пациентов обеих групп, подтвердил приведенные выше результаты (рис. 2). Преимущества в ОВ в группе бевацизумаб + ХТ отмечали в подгруппах, предварительно определенных согласно полу (мужчины), возрасту, статусу ECOG, 1-й линии ХТ, особенностям метастазирования КРР, длительности ВВП после 1-й линии терапии и времени после последнего введения бевацизумаба.

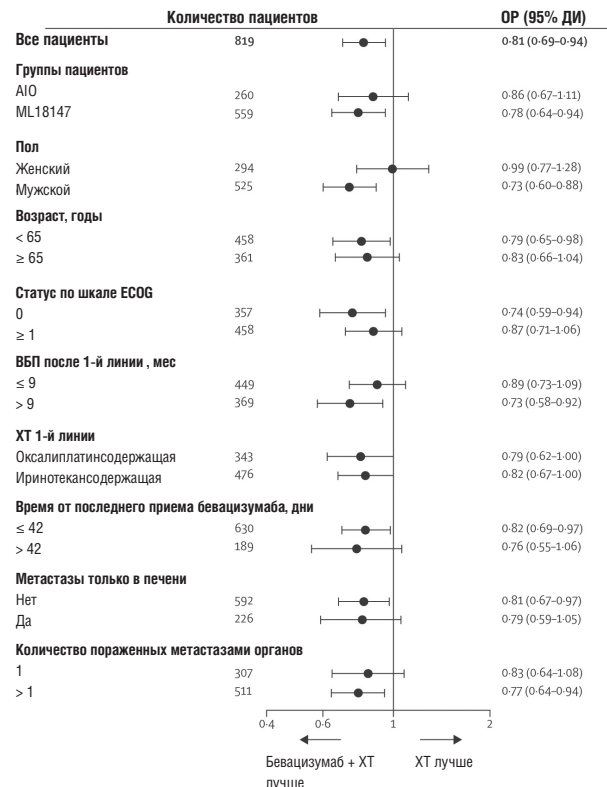


Рис. 2. Анализ ОВ с учетом исходных демографических и клинических характеристик пациентов

Статус *KRAS* определен у 616 пациентов. Большинство пациентов, имевших *KRAS* дикого типа, получали ингибиторы EGFR (103 (70%) из 148 в группе бевацизумаб + ХТ; 114 (69%) из 166 в группе ХТ). Из пациентов с мутацией *KRAS* эти препараты получали: в группе бевацизумаб + ХТ — 12 (7%) из 162, в группе ХТ — 12 (9%) из 135. Большинство пациентов с мутацией *KRAS* продолжили лечение бевацизумабом: 28 (17%) в группе бевацизумаб + ХТ и 30 (22%) в группе ХТ. Продолженное лечение бевацизумабом получили также 26 пациентов, опухоли которых содержали *KRAS* дикого типа: 12 (8%) из группы бевацизумаб + ХТ и 14 (8%) из группы ХТ.

Таблица 4

Частота осложнений III–V степени, развившихся у больных мКРР при проведении 2-й линии лекарственной терапии

Осложнение	Бевацизумаб + ХТ (n = 401), n (%)	ХТ (n = 409), n (%)
Нейтропения	65 (16)	52 (13)
Лейкопения	16 (4)	12 (3)
Астения	23 (6)	17 (4)
Общая усталость	14 (3)	10 (2)
Диарея	40 (10)	34 (8)
Рвота	14 (3)	13 (3)
Тошнота	13 (3)	11 (3)
Снижение аппетита	5 (1)	9 (2)
Воспаление слизистых оболочек	13 (3)	14 (1)
Боль в животе	15 (4)	12 (3)
Полинейропатия	12 (3)	6 (1)
Периферическая нейропатия	5 (1)	10 (2)
Гипокалиемия	9 (2)	8 (2)
Диспноэ	6 (1)	12 (3)
Легочная эмболия	10 (2)	8 (2)
Гипертензия	7 (2)	5 (1)
Кровотечение или геморрагии	8 (2)	1 (<1)
Тромбоз эмболия вен	19 (5)	12 (3)
Гастроинтестинальная перфорация	7 (2)	3 (<1)
Частичная кишечная непроходимость	8 (2)	2 (<1)

Анализ результативности лечения в зависимости от статуса *KRAS* продемонстрировал увеличение длительности ВВП в группе бевацизумаб + ХТ как у пациентов с *KRAS* дикого типа (ОР 0,61; 95% ДИ 0,49–0,77, нестратифицированный log-rank тест  $p < 0,0001$ ), так и с мутацией *KRAS* (ОР 0,70; 95% ДИ 0,56–0,89, нестратифицированный log-rank тест  $p = 0,003$ ). ОВ пациентов с *KRAS* дикого типа также была выше в группе бевацизумаб + ХТ, чем в группе ХТ (ОР 0,69; 95% ДИ 0,53–0,90, нестратифицированный log-rank тест  $p = 0,003$ ). При наличии мутации *KRAS* достоверной разницы ОВ между группами не выявлено (ОР 0,92; 95% ДИ 0,71–1,18, нестратифицированный log-rank тест  $p = 0,50$ ). В целом, преимущество терапии бевацизумаб + ХТ по сравнению с аналогичной ХТ не зависело от статуса *KRAS* (для ОВ  $p = 0,1266$ , для ВВП  $p = 0,4436$ ).

Результаты первичного анализа, приведенные выше, подтверждены данными стратифицированного log-rank теста (см. рис. 1), а также регрессионного анализа по методу Кокса.

Побочные эффекты лечения наблюдали у 394 (98%) пациентов в группе бевацизумаб + ХТ и 403 (99%) в группе ХТ, осложнения III–V степени — у 255 (64%) и 235 (57%) больных соответственно. Число осложнений V степени (приведших к смерти) в каждой из групп — 11. В группе бевацизумаб + ХТ: гастроинтестинальное кровотечение — 1, инсульт — 1, внезапная смерть — 1, нейтропения — 1, перфорация кишечника — 1, энтерит — 1, мультиорганная недостаточность — 1, диспноэ — 2, частичная кишечная непроходимость — 2. В группе ХТ: перфорация кишечника — 1, общее физическое истощение — 1, острая почечная недостаточность — 1, кишечная непроходимость — 2, внезапная остановка сердца — 1, первичная атипичная пневмония — 1, септический шок — 1, эмболия легких — 1, легочная недостаточность — 1. Перечень осложнений III–V степени, зарегистрированных у  $\geq 2\%$  пациентов в каждой группе, приведены в табл. 4. Наиболее частыми осложнениями в обеих группах были нейтропения, диарея и астения. В группе бевацизумаб + ХТ несколько чаще, чем в группе ХТ наблюдали кровотечение или геморрагии (2 vs < 1%), гастроинтестинальную перфорацию (2 vs < 1%), венозную тромбоз эмболию (5 vs 3%). Артериальная тромбоз эмболия развивалась у 4 (1%) пациентов в группе ХТ и у 3 (< 1%) в группе бевацизумаб + ХТ.

Таким образом, применение комбинации бевацизумаб со стандартными режимами ХТ 2-й линии повышает эффективность лечения больных мКРР, получавших бевацизумаб в 1-й линии терапии. Препарат оказался равно эффективным в комбинации как с оксалиплатин-, так и иринотекансодержащими режимами. В то время как резистентность к ХТ обусловлена специфичным для разных групп противоопухолевых препаратов изменени-

ем биологии опухолевых клеток, резистентность к бевацизумабу (если она имеет место) является результатом развития альтернативных механизмов регуляции ангиогенеза [43, 44]. Иными словами, резистентность к ХТ и бевацизумабу связаны с разными популяциями клеток и реализуются различными путями; поэтому бевацизумаб может быть эффективен и в случаях лекарственной резистентности опухоли [6]. Результаты исследования ML18147 подтверждают гипотезу, высказанную на основании данных BRITe и ARIES, согласно которой применение ингибиторов ангиогенеза (в частности бевацизумаба) после прогрессирования заболевания может улучшить показатели выживаемости [30, 31, 42]. В пользу данной гипотезы свидетельствуют и результаты исследований CORRECT и VELOUR, в которых для лечения пациентов после прогрессирования КРР применяли другие таргетные препараты [45, 46].

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Baeriswyl V, Christofori G. The angiogenic switch in carcinogenesis. *Semin Cancer Biol* 2009; **19**: 329–37.
2. Raja FA, Hook JM, Ledermann JA. Biomarkers in the development of anti-angiogenic therapies for ovarian cancer. *Cancer Treat Rev* 2012; **38**: 662–72.
3. El-Arab LRE, Swellam M, El-Mahdy MM. Metronomic chemotherapy in metastatic breast cancer: Impact on VEGF. *J Egypt Nat Cancer Inst* 2012; **24**: 15–22.
4. Moghaddam MS, Amini A, Morris DL, Pourgholami MH. Significance of vascular endothelial growth factor in growth and peritoneal dissemination of ovarian cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2012; **31**: 143–62.

5. **Wu H-C, Li P-C.** Protein expressed on tumor endothelial cells as potential targets for anti-angiogenic therapy. *J Cancer Molec* 2008; **4**: 17–22.
6. **Giantonio BJ.** Targeted therapies: Goldie-Coldman and bevacizumab beyond disease progression. *Nat Rev Clin Oncol* 2009; **6**: 311–12.
7. **Melnyk O, Zimmerman M, Kim KJ, Shuman M.** Neutralizing anti-vascular endothelial growth factor antibody inhibits further growth of established prostate cancer and metastases in a pre-clinical model. *J Urol* 1999; **161**: 960–63.
8. **Mesiano S, Ferrara N, Jaffe RB.** Role of vascular endothelial growth factor in ovarian cancer: inhibition of ascites formation by immunoneutralization. *Am J Pathol* 1998; **153**: 1249–56.
9. **Klement G, Baruchel S, Rak J, et al.** Continuous low-dose therapy with vinblastine and VEGF receptor-2 antibody induces sustained tumor regression without overt toxicity. *J Clin Invest* 2000; **105**: R15–24.
10. **Klement G, Huang P, Mayer B, et al.** Differences in therapeutic indexes of combination metronomic chemotherapy and an anti-VEGFR-2 antibody in multidrug-resistant human breast cancer xenografts. *Clin Cancer Res* 2002; **8**: 221–32.
11. **Kristensen G, Perren T, Qian W, et al.** Result of interim analysis of overall survival in the GCIG ICON7 phase III randomized trial of bevacizumab in women with newly diagnosed ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2011; **29**: 781s (suppl 15; abstr LBA5006).
12. **Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al.** Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011; **365**: 2473–83.
13. **Burger RA, Brady MF, Rhee J, et al.** Independent radiotherapy review of GOG218, a phase III trial of bevacizumab (BEV) in the primary treatment of advanced epithelial ovarian (EOC), primary peritoneal (PPC) or fallopian tube cancer (FTC). *J Clin Oncol* 2011; **29**: 337s (suppl 15; abstr 5023).
14. **Perren T, Swart AC, Pfisterer J, et al.** A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011; **365**: 2484–96.
15. **Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, et al.** OCEANS: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Trial of Chemotherapy With or Without Bevacizumab in Patients With Platinum-Sensitive Recurrent Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer. *J Clin Oncol* 2012; **30**: 2039–45.
16. European Medicines Agency: Avastin (bevacizumab) product page ([http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000582/WC500029271.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf)).
17. **Sandler A, Gray R, Perry MC, et al.** Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; **355**: 2542–50.
18. **Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, et al.** Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non small-cell lung cancer: AVAiI. *J Clin Oncol* 2009; **27**: 1227–34.
19. **Lima AB, Macedo LT, Sasse AD.** Addition of bevacizumab to chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2011; **6**: e22681.
20. **Soria JMA, Reck M, Sandler A, et al.** Meta-analysis of randomized phase II/III trials adding bevacizumab to platinum-based chemotherapy as 1<sup>st</sup>-line treatment in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol* 2010; **21** (Suppl 8): vii147.
21. **Peters S, Adjei AA, Gridelli C, et al. on behalf of the ESMO Guidelines Working Group.** Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; **23** (Suppl 7): vii56–vii64.
22. **O'Shaughnessy J, Dieras V, Glaspy J, et al.** Comparison of subgroup analyses of PFS from three phase III studies of Avastin in combination with chemotherapy in patients with HER2-negative metastatic breast cancer. San Antonio Breast Cancer Symposium, Dec, San Antonio, Texas, 2009: Post 207.
23. **Schrader I, Foerster GF, Schneeweiss A, et al.** Analysis according to prognostic factors in patients (pts) treated with first-line bevacizumab (BEV) combined with paclitaxel (PAC) for HER2-negative metastatic breast cancer (mBC) in a routine oncology practice study. ASCO Annual Meet, June 1–5, Chicago, IL, 2012: 1077, Gen Post Sess.
24. Современные представления о возможностях применения паклитаксела в лечении больных метастатическим раком молочной железы (ASCO 2012). *Онкология* 2012; **14** (4): 304–10.
25. **Cardoso F, Harbeck N, Fallowfield L, et al.** Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; **23** (Suppl 7): vi11–vi19.
26. **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.
27. **Saltz LB, 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**: 2013–19.
28. **Kabbinavar F, Schulz J, McCleod M, et al.** Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 2005; **23**: 3697–3705.
29. **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**: 1842–47.
30. **Cohn AL, Bekaii-Saab TS, Bendell JC, et al.** Clinical outcomes in bevacizumab (BV)-treated patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): results from ARIES observational cohort study (OCS) and confirmation of BRiTE data on BV beyond progression (BBP). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2010; **28** (suppl): abstr 3596.
31. **Grothey A, Sugrue MM, Purdie DM, 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; **26**: 5326–34.
32. **Tebbutt NC, Wilson K, GebSKI VJ, et al.** Capecitabine, bevacizumab, and mitomycin in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the Australasian Gastrointestinal Trials Group randomized phase III MAX study. *J Clin Oncol* 2010; **28**: 3191–98.
33. **Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, 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.
34. **Tabernero J, Aranda E, Gomez A, et al.** Phase III study of first-line XELOX plus bevacizumab (BEV) for 6 cycles followed by XELOX plus BEV or single agent (s/a) BEV as maintenance therapy in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): the MACRO trial (Spanish Cooperative Group for the treatment of digestive tumors [TTD]). *J Clin Oncol* 2010; **28**: 261s, Abstr 3501.
35. **Kozloff M, Yood MU, 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.
36. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology. Colon cancer version 2.2012, 2011. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/colon.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf) (accessed June 21, 2012).
37. **Rosati G, Cordio S, Aprile G, et al.** Discontinuation of bevacizumab and FOLFIRI administered up to a maximum of 12 cycles as first-line therapy for metastatic colorectal cancer: a retrospective study. *Invest New Drug* 2012; **30**: 1978–83.

38. Miles D, Harbeck N, Escudier B, *et al.* Disease course patterns after discontinuation of bevacizumab: pooled analysis of randomized phase III trials. *J Clin Oncol* 2011; **29**: 83–88.

39. Tournigand C, Andre T, Achille E, *et al.* FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004; **22**: 229–37.

40. 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.

41. Peeters M, Price TJ, Cervantes A, *et al.* Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010; **28** (31): 4706–13.

42. Bennouna J, Sastre J, Arnold D, *et al.* Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; **14** (1): 29–37.

43. Mellor HR, Callaghan R. Resistance to chemotherapy in cancer: a complex and integrated cellular response. *Pharmacology* 2008; **81**: 275–300.

44. Bergers G, Hanahan D. Modes of resistance to anti-angiogenic therapy. *Nat Rev Cancer* 2008; **8**: 592–603.

45. Grothey A, Sobrero AF, Siena S, *et al.* Results of a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial (CORRECT) of regorafenib plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) who have progressed after standard therapies. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2012; **30** (suppl): abstr LBA385.

46. Allegra C, Lakomy R, Tabernero J, *et al.* Effects of prior bevacizumab (B) use on outcomes from the VELOUR study: A phase III study of aflibercept (Afl) and FOLFIRI in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) after failure of an oxaliplatin regimen. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2012; **30** (suppl): abstr 3505.

## THE EFFICACY OF COMBINATION BEVACIZUMAB WITH CHEMOTHERAPY 2<sup>nd</sup>-LINE OF PATIENTS WITH ADVANCED COLORECTAL CANCER

### Digest

**Summary.** *A brief review of randomized clinical trials that investigated the efficacy and safety of bevacizumab (Avastin) in combination with different chemotherapy regimens in patients with recurrent and metastatic malignant tumors (cancer of the ovary, breast, non-small cell lung cancer, colorectal cancer). The focus is on presented in 2012, the results of a large international phase III study demonstrated an improvement in overall survival and progression-free survival on the background of acceptable toxicity of bevacizumab in combination with standard chemotherapy regimens 2<sup>nd</sup>-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer progressing after which included bevacizumab 1<sup>st</sup>-line therapy.*

**Key words:** metastatic colorectal cancer, bevacizumab (Avastin), chemotherapy, fluoropyrimidins, oxaliplatin, irinotecan, efficacy, toxicity.

### Адрес для переписки:

ООО «Рош Украина»

01030, Киев, ул. Богдана Хмельницкого, 19–21  
БЦ «Леонардо»

*Публикация подготовлена по материалам статьи Bennouna J, Sastre J, Arnold D, et al. «Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial» (Lancet Oncology 2013; 14 (1): 29–37), предоставленной ООО «Рош Украина».*

Получено: 14.06.2013