

Опыт применения бевацизумаба при лечении метастатического колоректального рака в двух центрах Москвы и Санкт-Петербурга

Н.В. Доброва¹, Н.Н. Семенов¹, Г.М. Манихас², Н.Ю. Антимоник², Ю.В. Вахабова¹, С.Л. Гуторов¹

¹ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва;

²Санкт-Петербургское государственное учреждение здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер»

Контакты: Наталья Валериевна Доброва dobrova2008@rambler.ru

Целью исследования было изучение эффективности первой линии терапии с включением бевацизумаба (Авастина) у пациентов с метастатическим колоректальным раком, а также изучение влияния факторов прогноза на эффективность лечения различными комбинациями с бевацизумабом (Авистином).

Материалы и методы. В период с 2004 по 2008 г. было включено 48 больных (29 — в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН и 19 в Городском онкологическом диспансере Санкт-Петербурга), имевших неоперабельные метастазы рака толстой или прямой кишки. Первичная опухоль была удалена у 93,8 % больных. У 52,1 % пациентов первичная опухоль локализовалась в прямой кишке. У 87,5 % пациентов были метастазы в печень, у 43,8 % метастазами было поражено более одного органа. 66,7 % больных получили бевацизумаб (Авастин) 5 мг/кг каждые 2 нед, 33,3 % — 7,5 мг/кг каждые 3 нед. Режимы с включением оксалиплатина получили 62,5 % больных, только фторпиримидины — 35,4 % пациентов, иринотекан — 2,1 %.

Результаты. Медиана длительности применения бевацизумаба (Авастина) составила 7,8 мес. Объективный ответ (ОО) (полная регрессия + частичная регрессия) составил 60,3 %, контроль болезни (ОО + стабилизация более 6 мес) — 87,4 %. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) — 11,5 мес. Медиана общей выживаемости — 24,1 мес.

Выводы. Достигнутые показатели эффективности и выживаемости сравнимы с таковыми, полученными в крупных международных исследованиях.

Комбинация бевацизумаба с фторпиримидинами продемонстрировала сопоставимую с режимами комбинированной химиотерапии эффективность и выживаемость, без ущерба для качества жизни. Включение бевацизумаба в лечебный режим уменьшило влияние факторов негативного прогноза на медиану ВБП и общую выживаемость.

Ключевые слова: колоректальный рак, бевацизумаб, химиотерапия, факторы прогноза

Integration of bevacizumab in metastatic colorectal cancer chemotherapy regimens in 2 clinical centers in Moscow and Saint Petersburg

N. V. Dobrova¹, N. N. Semenov¹, G. M. Manikhas², N. Yu. Antimonik², Yu. V. Vakhobova¹, S. L. Gutorov¹

¹N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow;

²Municipal Clinical Oncological Dispensary, Saint Petersburg

The aim of this study was to estimate efficacy of first line chemotherapy with bevacizumab in metastatic colorectal cancer patients and investigate the impact of different prognostic factors on treatment outcome.

Methods. During 2004–2008 48 colorectal cancer patients were included (29 in Russian N. N. Blokhin Cancer Research Center, 19 in St. Petersburg), who had unresectable distant metastases. Primary tumor was resected in 93.8 % patients. 52.1 % had rectal cancer. 87.5 % had liver metastases, 43.8 % had more than 1 organ affected. 66.7 % received chemotherapy with bevacizumab 5 mg/kg biweekly, 33.3 % received bevacizumab 7.5 mg/kg every 3 weeks. 62.5 % patients had oxaliplatin-based regimens, 35.4 % — only fluoropyrimidines, 2.1 % — chemotherapy with irinotecan.

Results. Median time of bevacizumab use was 7.8 months. 60.3 % had objective response, 87.4 % had stable diseases during more than 6 months. Median progression-free survival (PFS) was 11.5 months. Median overall survival (OS) was 24.1 months.

Conclusions. Survival and efficacy results are comparable to international experience. Combination of fluoropyrimidines with bevacizumab had comparable efficacy to combined chemotherapy regimens with no impact on quality of life. Integration of bevacizumab in combined treatment regimens reduced the impact of negative prognostic factors on PFS and OS.

Key words: colorectal cancer, bevacizumab, chemotherapy, prognostic factors

Введение

Бевацизумаб (Авастин) — моноклональное антитело к эндотелиальному васкулярному фактору роста, ключевому регулятору ангиогенеза опухоли. Противоопухолевая эффективность и преимущества включения Авастина в режимы химиотерапии (ХТ) установлены в ходе крупных клинических исследований.

В 3 рандомизированных клинических исследованиях III фазы и 2 рандомизированных исследованиях II фазы изучалась эффективность и безопасность ХТ и бевацизумаба при лечении метастатического колоректального рака (МКРР). В 4 исследованиях изучали первую линию лечения МКРР, в 1 исследовании бевацизумаб использовали после лечения иринотеканом

и фторпиримидинами. В 2 исследованиях Авастин был добавлен к 5-ФУ/ЛВ (5-фторурацил/лейковорин), в 2 – к оксалиплатинсодержащим режимам, в 1 – к иринотекансодержащему режиму [1–5].

В исследование AVF2107 было включено более 900 больных (402 больных – режим IFL (иринотекан, 5-ФУ, ЛВ) + Авастин; 110 пациентов – 5-ФУ/ЛВ + Авастин; 411 больных – IFL + плацебо). Статистически достоверно выше оказались время до прогрессирования (ВДП) – 10,6 мес, общая выживаемость (ОВ) – 20,3 мес и объективный ответ (ОО) – у 48,8 % группы пациентов, получавшей Авастин + IFL, по сравнению с группой плацебо (ВДП – 6,2 мес, ОВ – 15,6 мес, ОО – 34,8 %) [1, 6]. Комбинация иринотекана и бевацизумаба хорошо переносилась больными. Тем не менее отмечено увеличение частоты побочных эффектов 3–4-й степени в группе лечения Авастином до 85 % против 75 % в группе плацебо. Эта разница появилась за счет увеличения числа случаев гипертонии 3-й степени (10,9 vs 2,3 %). Не выявлено достоверной разницы в частоте кровотечений, тромбозов и протеинурии в группах сравнения. Перфорация желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) была редким осложнением комбинации IFL и Авастина.

Большое рандомизированное исследование NO16966 включало 2 ветви с Авастином (FOLFOX4 – фолиновая кислота, 5-ФУ, оксалиплатин; XELOX – капецитабин + оксалиплатин) против только цитостатиков в первой линии терапии мКРР. Терапию с Авастином получили 699 больных. Медиана ВДП в группе ХТ и Авастина была выше – 9,4 мес против 8 мес в группе только ХТ. Статистически незначимым было различие в ОВ (21,3 vs 19,9 мес) в группах с Авастином и плацебо соответственно. Одинаковым был и ОО в обеих группах – 38 %. Побочные эффекты, ассоциированные с применением анти-VEGF-терапии, чаще встречались в группе Авастина (16 vs 8 %). Частота гипертонии составила 4 vs 1 %, венозных тромбоэмболических осложнений 8 vs 5 %, артериальных тромбоэмболий 2 vs 1 %. Перфорации ЖКТ, кровотечения, протеинурия встречались с частотой менее 1 %. У 8,4 % пациентов из группы ХТ/Авастин и 6,1 % больных из группы ХТ/плацебо было выполнено хирургическое лечение метастазов. Нарушений регенерации, кровотечений после операций в связи с применением Авастина не было [4, 7]. Недостоверную разницу в цифрах ОВ ряд авторов связывают с преждевременным прекращением приема Авастина у 30 % больных из-за побочных эффектов ХТ. Предположение о необходимости применения Авастина до прогрессирования болезни подтвердилось в дальнейших исследованиях.

В 2 рандомизированных исследованиях II фазы по использованию Авастина с 5-ФУ/ЛВ (режим Roswell Park), Авастин применяли 1 раз в 2 нед. В первом исследовании использовались 2 дозовых режима Авастина (10 и 5 мг/кг). Пациенты из группы 5-ФУ/ЛВ после

прогрессирования получали Авастин. ВДП и ОО были выше в группах с Авастином. Не было статистически значимого улучшения ОВ [3, 5, 8].

В дальнейшем большие наблюдательные исследования проведены в США (BRITE) [9], Европе и Канаде (First-BEAT) [10]. В исследовании BRITE 1953 пациента получали лечение Авастином в первой линии терапии. У 96 % больных Авастин был использован в дозе 5 мг/кг 1 раз в 2 нед. У большинства больных были использованы оксалиплатинсодержащие режимы. Результаты исследования (медианы ВДП, ОВ, данные по безопасности) подтвердили данные рандомизированных клинических исследований. Медиана ВДП составила 9,9 мес, ОВ – 22,9 мес. Перфорация ЖКТ отмечена в 1,9 %, артериальные тромбоэмболии – 2,0 %, кровотечения 3–4-й степени – 2,2 %. У 22 % больных развилась гипертония. Наиболее эффективными оказались режимы FOLFOX/Авастин, XELOX/Авастин, FOLFIRI (фолиновая кислота, 5-ФУ, иринотекан)/Авастин [9].

В исследовании First-BEAT 1965 больных мКРР получали в первой линии ХТ Авастин в сочетании с различными режимами ХТ: FOLFOX (29 %), FOLFIRI (26 %), XELOX (18 %), 5-FU/CAP (15 %). ВДП составило 10,8 мес. Побочные эффекты 3–5-й степени: перфорация ЖКТ – 1,8 %, артериальные тромбоэмболии – 1,3 %, гипертония – 5,6 %, протеинурия – 1 % [10].

В последующем 2 пострегистрационных исследования в Германии и Чехии подтвердили данные, полученные в First-BEAT и BRITE. В Германии у 1620 пациентов с мКРР Авастин использовали со стандартными режимами первой линии ХТ (5-ФУ/Кселода – 11 %, оксалиплатин/5-ФУ – 19 %, иринотекан/5-ФУ – 62 %, другие – 8 %). Медиана длительности применения Авастина была 7 мес, 28 % больных получали Авастин более 10 мес. Общий эффект был зарегистрирован в 60 % случаев (самый высокий – 65 % при применении оксалиплатина/5-ФУ, 56 % – при применении монотерапии фторпиримидинами). Медиана ВДП составила 10,6 мес. Побочные эффекты: гипертония – 20 %, тромбоэмболические осложнения – 1,7 %, кровотечения – 1,2 % [11–13].

Аналогичное исследование проведено в Чехии. Эффективность Авастина и цитостатиков в первой линии ХТ оценена у 1142 больных. Медиана ВДП составила 12,6 мес в группе больных до 65 лет и 11 мес у пациентов старше 65 лет. Побочные эффекты, связанные с Авастином: гипертония (1,3 %), протеинурия (0,1 %), артериальная тромбоэмболия (0,3 %), венозная тромбоэмболия (0,4 %), диарея (0,1 %), кровотечение (0,1 %), перфорация ЖКТ (0,1 %) были сопоставимы с данными, полученными в исследованиях BEAT и BRITE [11–13].

Таким образом, было убедительно показано, что включение бевацизумаба (Авастина) в режимы первой линии ХТ мКРР приводит к достоверному увеличению

лечебного эффекта и ОВ больных, способствуя длительному сохранению приемлемого качества жизни.

В 2002 г. С.Н. Köhne et al. [14] провели поиск факторов прогноза среди лабораторных показателей, характеристик опухолевого процесса и клинических факторов у 3825 больных мКРР, получавших лечение 5-ФУ. Наихудшими факторами прогноза среди лабораторных показателей оказались высокий уровень тромбоцитов ($\geq 400 \times 10^9/\text{л}$), лейкоцитов ($\geq 10 \times 10^9/\text{л}$), щелочной фосфатазы (ЩФ) (≥ 300 Ед/л) и низкий уровень гемоглобина ($\leq 11 \times 10^9/\text{л}$). Среди характеристик опухоли на выживаемость влияли наличие метастазов в печень, канцероматоз брюшины, поражение опухолью более чем одного органа. Среди клинических параметров только общий статус (ECOG $\geq 0/1$) негативно влиял на выживаемость. В зависимости от сочетания 4 параметров (общий статус, уровень лейкоцитов, ЩФ, число пораженных опухолью органов) были выделены 3 группы, имеющие низкий, промежуточный и высокий риски, с ОВ 14,7; 10,5 и 6,4 мес соответственно.

В 2005 г. R. Diaz et al. [15] изучали факторы прогноза и применимость классификации С.Н. Köhne для 142 пациентов с мКРР, получавших лечение на основе иринотекана или оксалиплатина. Значимыми для этой группы пациентов после мультивариантного анализа оказались статус ECOG, наличие первичной опухоли, повышенный уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ), гипоальбуминемия и число пораженных метастазами органов. ОВ пациентов коррелировала с делением их на группы риска по классификации С.Н. Köhne и составила 20; 15,7; 6,8 мес для групп низкого, промежуточного и высокого риска соответственно.

Таким образом, в ряде работ показано влияние нескольких факторов (лабораторных, клинических, а также характеристик опухоли) на выживаемость пациентов, получавших базовую ХТ в первой линии лечения.

Результаты работ по поиску и изучению прогностических факторов отражены и в рекомендациях ESMO 2012 года, где индикаторами плохого прогноза мКРР названы повышение активности ЩФ, лейкоцитоз, низкий уровень альбумина в сыворотке, более чем один пораженный опухолью орган, плохое общее функциональное состояние, тромбоцитоз и повышение активности ЛДГ [16].

Также наличие мутации BRAF в опухоли указывает на худший прогноз [17].

В нашей работе мы изучали применение Авастина в сочетании с различными режимами ХТ и влияние некоторых факторов прогноза на результаты лечения.

Материалы и методы

В исследование включали больных старше 18 лет с морфологически подтвержденным раком толстой или прямой кишки, наличием измеряемых проявле-

ний болезни, ранее не получавших ХТ по поводу метастатической болезни. Больные имели удовлетворительное состояние (статус по ECOG 0–1), отсутствие лимитирующих отклонений со стороны клинических и биохимических показателей крови. Обязательной являлась подписанная форма информированного согласия.

В исследование не включались пациенты с другими злокачественными опухолями в анамнезе, наличием хронической диареи и/или синдрома мальабсорбции, признаками кишечной непроходимости или метастазов в головной мозг и его оболочки. Оценка эффективности проводилась каждые 2 мес.

Все больные получали ХТ с включением Авастина и фторпиримидинов самостоятельно или в комбинации с оксалиплатином или иринотеканом. В период с 2004 по 2008 г. было включено 48 больных (29 – в ФБГУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН и 19 в Санкт-Петербургском городском клиническом онкологическом диспансере), имевших неоперабельные метастазы рака толстой или прямой кишки. Характеристика больных представлена в табл. 1.

Таблица 1. Характеристика 48 больных мКРР, получавших Авастин и ХТ в первой линии лечения

Возраст	53,8 года (24–73 года)
Пол (м/ж)	16/32
Локализация первичной опухоли	
ободочная кишка	39,6 %
прямая кишка	52,1 %
ободочная и прямая кишки	8,3 %
Хирургическое лечение первичной опухоли	
проведено	93,8 %
не проведено	6,2 %
Локализация метастазов	
печень	47,9 %
печень + другие органы	39,7 %
легкие	2 %
другое	10,4 %
Число пораженных органов	
1	56,2 %
2	25 %
3	18,8 %

Из особенностей рассматриваемой популяции следует отметить преобладание женщин (соотношение 2 : 1), локализацию первичной опухоли в прямой кишке более чем у половины пациентов. Первичная опухоль была удалена у 93,8 % больных. У 87,5 % пациентов были выявлены метастазы в печени, у 43,8 % метастазы были более чем в одном органе.

В связи с тем, что у большинства (42/48) больных метастазы локализовались в печени, мы представили ряд характеристик поражения органа. Данные представлены в табл. 2. У большинства больных в группе было массивное поражение печени.

Таблица 2. Характеристики метастазов в печени у 42 больных

Показатель	%
Максимальный размер метастазов	
< 4 см	31
≥ 4 см	69
Число метастазов	
1–2	11,9
3–5	31
> 5	57,1

Все больные получали терапию первой линии с включением Авастина в дозе 5 мг/кг каждые 2 нед (66,7 %) или 7,5 мг/кг каждые 3 нед (33,3 %).

Выбор режима определялся лечащим врачом, данные представлены в табл. 3. Предпочтение в обоих центрах отдавалось режимам с включением оксалиплатина, который получили 62,5 % больных. У 35,4 % больных была проведена ХТ только фторпиримидинами.

Таблица 3. Режимы ХТ первой линии с включением Авастина

Режим ХТ	Процент больных
XELOX/FOLFOX4	62,5
FOLFIRI	2,1
5-ФУ/ЛВ или капецитабин	35,4

Результаты

Медиана длительности применения Авастина составила 7,8 мес.

Лечебная эффективность режимов оценена у всех 48 больных. Результаты представлены в табл. 4.

Таблица 4. Эффективность ХТ с включением бевацизумаба (n = 48)

Полная регрессия (ПР)	2,1 %
Частичная регрессия (ЧР)	58,2 %
Стабилизация (СТ)	27,1 %
Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП)	11,5 мес
Медиана ОВ	24,1 мес

Включение Авастина в режимы ХТ позволило достичь высоких результатов. Так, объективный эффект составил 60,3 %, контроль болезни (ОО + стабилизация более 6 мес) – 87,4 %. Медиана ВДП составила 11,5 мес; ОВ – 24,1 мес. Таким образом, были достигнуты показатели выживаемости, сравнимые с таковыми, полученными в крупных международных исследованиях [9, 10, 13].

Более трети больных получили ХТ только фторпиримидинами, поэтому проведен отдельный анализ эффективности монотерапии фторпиримидинами (группа А) и дублетов – оксалиплатин- или иринотекансодержащих режимов (группа Б).

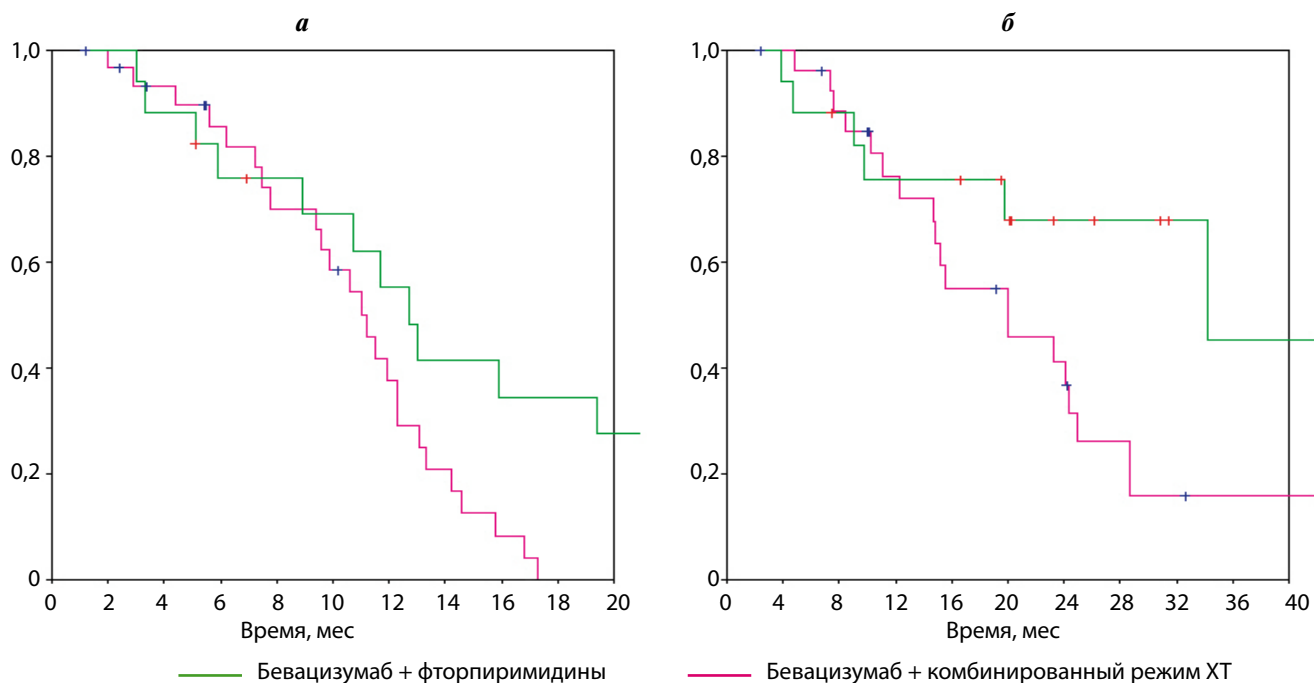
В обеих группах больные были сбалансированы по исходным характеристикам (табл. 5). В группе А было больше пациентов с локализацией метастазов только в одном органе, 70,6 % против 48,4 % в группе Б, что, возможно, отразилось на результатах лечения. Так, в группе А (фторпиримидины + бевацизумаб) была незначительно (1,5 мес), но достоверно ($p = 0,036$) выше медиана ВБП (рисунок, а). Медиана ОВ в группе А не достигнута, так как к моменту окончания исследования были живы 11 из 17 больных. В группе Б медиана ОВ составила 20 мес (рисунок, б).

Таблица 5. Сравнительная характеристика и результаты лечения больных, получавших лечение Авастином с фторпиримидинами или комбинированными режимами ХТ

Показатель	Фторпиримидины + бевацизумаб (n = 17)	Комбинированная ХТ + бевацизумаб (n = 31)
Возраст, годы	56,9	52
Пол, м/ж	6/11	10/21
Число пораженных органов		
1	12 (70,6 %)	15 (48,4 %)
2 и более	5 (29,4 %)	16 (51,6 %)
Число метастазов в печени		
до 5	n = 15 6 (40 %)	n = 25 11 (44 %)
> 5	9 (60 %)	14 (56 %)
Макс. размеры метастазов в печени (> 4 см)	11 (73 %)	16 (64 %)
Эффект лечения		
прогрессирование	1 (5,9 %)	–
частичная регрессия	10 (58,8 %)	18 (58,1 %)
стабилизация (> 6 мес)	3 (17,6 %)	10 (32,3 %)
ВБП	12,7 мес	11,2 мес ($p = 0,036$)

У всех включенных в исследование больных мы оценили влияние факторов негативного прогноза на лечебную эффективность режимов [16]. К ним были отнесены выявленные до начала лечения анемия (гемоглобин менее 11 г/л), лейкоцитоз (более 8,8 тыс./мл), тромбоцитоз (более 320 тыс./мл), повышенный уровень ЩФ (более 250 Е/л), выявление метастазов более чем в одном органе и метастазы по брюшине. За точку отсчета для лабораторных показателей были взяты нормы, принятые в нашей клинике.

Наиболее значимыми факторами негативного прогноза оказались локализация метастазов в 2 и более органах и опухолевое поражение брюшины (табл. 6).



ВБП (а) и ОВ (б) у больных, получавших лечение бевацизумабом с фторпириимидами и с комбинированными режимами ХТ

Таблица 6. Влияние факторов негативного прогноза на лечебную эффективность режимов с включением бевацизумаба (n = 48)

Критерий	ПР + ЧР + СТ (%)	Медиана ВДП (мес)	Медиана ОВ (мес)
Метастазы более чем в 1 органе (n = 21)	81	9,6	15,2
Анемия (n = 15)	100	11,7	23,2
Лейкоцитоз (n = 11)	90,9	12,3	15,2
Тромбоцитоз (n = 17)	88,2	11,2	23,0
Повышение ЩФ (n = 20)	95,0	11,7	23,2
Метастазы по брюшине (n = 5)	80,0	5,6	7,3
С факторами негативного прогноза (n = 36)	86,1	10,7	20,0
Без факторов негативного прогноза (n = 12)	91,7	12,7 (p = 0,063 в сравнении с их наличием)	Не достигнута (живы 7)
Вся популяция	87,5	11,5	24,1

В этих подгруппах были наименьшими частота лечебного эффекта, длительность жизни без прогрессирования и ОВ. Помимо этого, выявление лейкоцитоза ассоциировалось со снижением ОВ.

Частота эффективного лечения была меньше в группе больных хотя бы с одним фактором негативного прогноза (n = 36), но без статистически достоверных различий. Сравнить медианы ОВ невозможно, так как в группе больных без негативных факторов прогноза в момент анализа были живы 7 из 12 больных.

Можно предположить, что включение в режимы лечения бевацизумаба (Авастина) частично нивелировало факторы неблагоприятного прогноза.

По данным литературы, побочные эффекты ХТ не потенцируются Авестином, поэтому нами представлены только побочные эффекты, ассоциированные с его применением. Повышение артериального давления (АД) 2-й степени (выше 150/100 мм рт. ст.) отмечено у 44,8 % больных. Учитывая данные о связи повышения диастолического АД с эффективностью Авастинсодержащих режимов, отдельно была проанализирована эффективность лечения в подгруппах больных с повышением АД (2-й степени) и без гипертензии. В нашем исследовании связи между повышением АД и эффективностью лечения Авестином не установлено (табл. 7).

Таблица 7. Влияние артериальной гипертензии на результаты лечения Авастином

Критерий	ПР + ЧР + СТ (%)	Медиана ВДП (мес)	Медиана ОВ (мес)
С повышением АД ($n = 22$)	100	12,7	23,2
Без повышения АД ($n = 26$)	87,5	12,3	24,3

Медиана времени до развития артериальной гипертензии составила 4,7 мес.

Тромбозы вен отмечены у 6,3 % больных. Кровотечения 1-й степени были зарегистрированы у 6 больных (3 – носовые, 1 – маточное, 2 – из колостомы). Не было зарегистрировано ни артериальных тромбозов (включая инфаркты, инсульты), ни перфораций органов ЖКТ.

Протеинурия без нефротического синдрома появилась у 10,4 % больных.

По нашим данным, частота не зависела от режима использования Авастина.

Таким образом, побочные эффекты Авастина не ограничивали проведение лекарственной терапии, их своевременная коррекция позволяла продолжить лечение в запланированном объеме.

Среди причин прекращения лечения первой линии были: прогрессирование болезни ($n = 30$; 62,5 %), развитие побочных эффектов ($n = 5$; 10,4 %), выполнение хирургического удаления метастазов ($n = 3$; 6,3 %), социальные причины – 10 (20,8 %).

Обсуждение

Несмотря на более чем десятилетнее применение бевацизумаба (Авастина), ответы на ряд вопросов до сих пор не являются очевидными.

Многие исследования подтвердили, что включение бевацизумаба (Авастина) в режимы ХТ 1-й и 2-й линии мКРР приводит к увеличению лечебного эффекта, в частности к увеличению ОВ и ВБП. Согласно данным клинических исследований, и оксалиплатин- и иринотекансодержащие режимы являются одинаково эффективными партнерами Авастина, без потенцирования токсичности. При этом нет предикторов наилучшего эффекта бевацизумаба (Авастина), позволяющих выбрать группу пациентов с наибольшей пользой от лечения.

Одно из первых исследований AVF2107 выявило увеличение ОО, ВДП и ОВ у пациентов, получавших бевацизумаб (Авастин) [1].

Другое рандомизированное исследование, NO16966, не показало значимого улучшения во ВДП (9,4 vs 8 мес) и в ОВ (21,3 vs 19,9 мес) в группах с бевацизумабом (Авастином) и плацебо соответственно. Не отмечено было и увеличения ОО (38 % в обеих группах). При этом увеличились побочные эффекты, ассоциированные с Авастином, в 2 раза. Уменьшение ожидаемой эффективности Авастина объясняют его ранней отме-

ной в этом исследовании в связи с побочными эффектами ХТ. В свою очередь, у больных, получавших бевацизумаб (Авастин) до ПРГ, ВБП составила 10,4 мес в сравнении с 7,9 мес в группе контроля ($p < 0,0001$). Разница ВБП у больных, сохранивших введения Авастина, и с преждевременной отменой его составила 1 мес [4].

Экспериментально было показано, что отмена антиангиогенных факторов приводила к активации ангиогенеза, бурному росту сосудов опухоли [18].

С другой стороны, по данным метаанализа (4205 больных с различными опухолями, получавших бевацизумаб в рамках 5 рандомизированных исследований III фазы), его ранняя отмена не оказала значимого негативного влияния на продолжительность ВДП болезни и летальность [19].

В нашем исследовании большая часть больных (62,5 %) получала бевацизумаб (Авастин) до прогрессирования, одна пятая часть (20,8 %) пациентов прекратила лечение по социальным причинам (недоступность Авастина). Остальные прекратили лечение в связи с побочными эффектами (10,4 %), причем только один пациент из-за нежелательных явлений бевацизумаба (Авастина).

У нескольких больных было выполнено хирургическое лечение метастазов.

В настоящее время среди пациентов с мКРР выделяют различные по клиническому течению (и генотипу) группы: с низким, промежуточным и высоким риском прогрессирования. Каким должно быть лечение для каждой группы? Как сделать правильный выбор схемы лечения первой линии? В настоящее время выбор препаратов определяется распространенностью болезни, общим состоянием пациента и статусом гена *KRAS* (для анти-EGFR-терапии). Ведутся исследования и поиск клинических биохимических и генетических факторов прогноза и предикторов эффективности.

В нашей работе мы изучали связь факторов негативного прогноза и эффективности лечения. Наименьший эффект, ВДП и ОВ были в группе с поражением 2 и более органов метастазами и поражением брюшины. Лейкоцитоз также ассоциировался с меньшей выживаемостью. Полученные результаты согласуются с данными, приводимыми С.Н. Köhne в работе по исследованию факторов прогноза у пациентов, получавших лечение 5-ФУ [14]. В нашей работе у больных с факторами негативного прогноза ВДП и ОВ были высокими: 10,7 и 20 мес соответственно. Небольшое число пациентов в нашем исследовании не позволяет сделать окончательных выводов, но, возможно, включение Авастина в терапию частично нивелировало факторы неблагоприятного прогноза. Хотя этот вопрос нуждается в дальнейшем изучении.

Выводы

Включение Авастина в режимы ХТ привело к значительному улучшению лечебных результатов без увеличе-

ния частоты и степени выраженности побочных эффектов. Наиболее частым осложнением была артериальная гипертензия, которая не была тяжелее 2-й степени и контролировалась медикаментозно (лечение было прекращено только у 1 пациента). Комбинация Авастина с фторпиримидинами продемонстрировала сопоставимую с режимами комбинированной ХТ эффективность.

Применение Авастина в комбинации с фторпиримидинами сохраняет хорошее качество жизни, не уменьшая ее продолжительность у больных, которым хирургическое лечение метастазов не планируется.

Включение Авастина в лечебный режим уменьшает влияние факторов негативного прогноза на медианы ВВП и ОВ.

ЛИТЕРАТУРА

- 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.
- Kabbinavar F.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(16):3697–705.
- 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.
- 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.
- Kabbinavar F., Hurwitz H.I., Fehrenbacher L. 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;21:60–5.
- Grothey A., Hedrick E.E., Mass R.D. et al. Response-independent survival benefit in metastatic colorectal cancer: a comparative analysis of N9741 and AVF2107. *J Clin Oncol* 2008 Jan 10;26(2):183–9.
- Zaltz 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 Apr 20;26(12):2013–9.
- Kabbinavar F.F., Hambleton J., Mass R.D. et al. Combined analysis of efficacy: the addition of bevacizumab to fluorouracil/leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005 Jun 1;23(16):3706–12.
- Kozloff M., Yood M.U., Berlin J. et al. Clinical outcomes associated with bevacizumab-containing treatment of metastatic colorectal cancer: the BRITe observation cohort study. *Oncologist* 2009;14:862–70.
- Berry S.R., Van Cutsem E., Kretschmar A. et al. Final efficacy results for bevacizumab plus standard first-line chemotherapies in patients with metastatic colorectal cancer: First BEAT. *J Clin Oncol* 2008;26(15S):4025.
- Arnold D. et al. ASCO GI 2010. Abstract 439.
- Prausova J. et al. Poster presented at WCGIC 2009. Abstract P-0171.
- Welch S., Spithoff K., Rumble R.B. et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for patients with advanced colorectal cancer: a systematic review. *Ann Oncol* 2010;21:1152–62.
- Köhne C.H., Cunningham D., Di Costanzo F. et al. Clinical determinants of survival in patients with 5-fluorouracil-based treatment for metastatic colorectal cancer: results of a multivariate analysis of 3825 patients. *Ann Oncol* 2002;13:308–17.
- Diaz R., Aparicio J., Gironés R. et al. Analysis of prognostic factors and applicability of Kohné's prognostic groups in patients with metastatic colorectal cancer treated with first-line irinotecan or oxaliplatin-based chemotherapy. *Clin Colorectal Cancer* 2005;5:197–202.
- Schmoll H.J., Van Cutsem E., Stein A. et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol* 2012;23(10):2479–516.
- Schmoll H.J., Van Cutsem E., Stein A. et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol* 2012;23:2479–516.
- Vosseler S., Mirancea N., Bohlen P. et al. Angiogenesis inhibition by vascular endothelial growth factor receptor-2 blockade reduces stromal matrix metalloproteinase expression, normalizes stromal tissue, and reverts epithelial tumor phenotype in surface heterotransplants. *Cancer Res* 2005;65:1294–305.
- 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(1):83.