

## Опыт длительного применения Авастина в терапии метастатического колоректального рака

А.Ф. Сайдуллаева

Тверской областной клинический онкологический диспансер

Контакты: Александра Федоровна Сайдуллаева sashatv07@mail.ru

Данные рандомизированных исследований свидетельствуют об эффективности комбинации Авастина и стандартных режимов химиотерапии (ХТ) 1-й и 2-й линий больных метастатическим колоректальным раком (мКРР). Результаты наблюдательных программ и рандомизированного исследования TML подтвердили эффективность продолжения терапии Авестином после прогрессирования заболевания в комбинации со 2-й линией ХТ.

Автор приводит собственный опыт эффективного длительного применения Авастина в комбинации с несколькими последовательными линиями ХТ у больной мКРР.

**Ключевые слова:** метастатический колоректальный рак, Авастин, химиотерапия

### Clinical experience of prolonged Avastin therapy in metastatic colorectal cancer

A.F. Saidullaeva

Tver Regional Oncology Dispensary

Avastin in combination with standard chemotherapy (CT) is an effective treatment regimen in 1st and 2nd line metastatic colorectal cancer (mCRC). Data of observational cohort programs and results of a randomized TML trial confirmed the efficacy of Avastin plus CT continued beyond first progression in patients with mCRC previously treated with Avastin plus CT.

Author presents her own experience of prolonged Avastin therapy combined with several serial CT lines in mCRC patient

**Key words:** metastatic colorectal cancer, Avastin, chemotherapy

Рак толстой кишки занимает одно из первых мест в мире в структуре онкологической заболеваемости и смертности. Тенденция роста заболеваемости отмечается во всех экономически развитых странах, в том числе и в России [1]. По данным 2010 г., в России более 16 тыс. (25 %) больных на момент установления диагноза имели отдаленные метастазы [2]. За последние 20 лет появление новых химиотерапевтических препаратов наряду с развитием хирургии и интервенционной радиологии позволило улучшить результаты лечения больных метастатическим колоректальным раком (мКРР). Но, несмотря на значительный прогресс в химиотерапии (ХТ) мКРР, дальнейшее улучшение результатов лечения связано с появлением нового класса терапевтических агентов — препаратов таргетной терапии. Первым таргетным препаратом, продемонстрировавшим свою эффективность в 1-й линии терапии у всех больных мКРР, независимо от статуса гена *KRAS*, во 2-й линии терапии, а также в качестве поддерживающей терапии, является Авастин [3–7].

Авастин доказал свою эффективность не только в ряде крупных рандомизированных исследований, но и в нерандомизированных наблюдательных программах [4, 5, 8–10]. Результаты наблюдательных программ BRiTE и ARIES подтвердили, что выживаемость паци-

ентов, продолжавших получать антиангиогенную терапию Авестином в сочетании с ХТ после первого прогрессирования заболевания, выше по сравнению с выживаемостью пациентов, у которых терапию Авестином не продолжали [10, 11].

На основании результатов, полученных в исследованиях BRiTE и ARIES, было инициировано международное рандомизированное исследование TML (ML18147), результаты которого были представлены в 2012 г. на конгрессе ASCO в Чикаго. После прогрессирования на ХТ 1-й линии в сочетании с Авестином пациенты были рандомизированы в соотношении 1 : 1 в группы стандартной ХТ 2-й линии ± Авастин. Выбор режима ХТ оставался на усмотрение исследователя. Медиана общей выживаемости (ОВ) в группе больных, получавших Авастин, составила 11,2 мес по сравнению с контрольной группой — 9,8 мес ( $p = 0,0062$ ). Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 5,7 и 4,1 мес соответственно ( $p < 0,0001$ ) [12]. Частота и тяжесть нежелательных явлений при длительном применении Авастина соответствовали изученным ранее.

В качестве примера длительного эффективного применения Авастина у больного мКРР приводим наблюдения из собственной клинической практики.

**Клиническое наблюдение**

**Пациентка С., 55 лет, врач-стоматолог.** Впервые обратилась за медицинской помощью в конце января 2007 г.: поступила в экстренном порядке в хирургическое отделение городской больницы с клиникой кишечной непроходимости на 5-е сутки от начала заболевания. После консервативной терапии картина непроходимости разрешилась.

При проведении обследования по данным колоноскопии выявлено опухолевидное образование печеночного угла толстого кишечника. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости данных за метастатическое поражение печени и забрюшинных лимфатических узлов (ЛУ) не найдено. 07.02.2007 пациентке выполнена правосторонняя гемиколэктомия. Данные гистологического исследования: умеренно дифференцированная аденокарцинома с прорастанием всех слоев стенки кишки. Послеоперационный период протекал без осложнений. Диагноз при выписке: рак толстой кишки Т3N0M0, IIА степени.

Учитывая удовлетворительное самочувствие пациентки, нормальный уровень раково-эмбрионального антигена (РЭА) и СА-19-9 в послеоперационном периоде, проведено 4 курса ХТ Кселодой в адьювантном режиме (2500 мг/м<sup>2</sup>/сут 1–14-й день, перерыв 7 дней).

С 2007 г. пациентка находилась под наблюдением без признаков рецидива заболевания, однако с февраля 2011 г. у нее появились жалобы на боли в правом подреберье.

По данным проведенных обследований (УЗИ, гастроскопия, колоноскопия, компьютерная томография (КТ)) — без признаков прогрессирования заболевания. РЭА 25,3 мг/мл (норма до 5 мг/мл).

В июне 2011 г. у пациентки появились клинические признаки механической желтухи, в связи с чем выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ). Выявлены множественные метастазы в печени, увеличенные ЛУ в воротах печени. По УЗИ размеры инфильтрата в печени составляли 55 мм, в проекции головки поджелудочной железы определялось образование неправильной формы до 21 мм.

07.07.2011 пациентке выполнена эксплоративная лапаротомия. При ревизии в печени выявлены множественные, сливающиеся между собой опухолевые узлы. Антральный отдел желудка, 12-перстной кишки подпаяны к воротам печени. В области головки поджелудочной железы — инфильтрат, распространяющийся на печеночно-двенадцатиперстную связку и область ворот печени. Данные гистологического исследования — метастазы аденокарциномы. Пациентка выписана на симптоматическое лечение по месту жительства. Билирубин при выписке составил 256,3 мкм/л, АСТ 118 Е/л, АЛТ 188 Е/л.

25. 07. 2011 в ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» МЗ РФ под контролем УЗИ выполнено чрескожное дренирование правого желчного протока. Начата дезинтоксикационная терапия.

С 31.08.2011 по 04.10.2011 после снижения трансаминаз на фоне гепатопротекторной терапии проведено 2 курса ХТ по схеме Мейо.

С октября 2011 г. к лечению был присоединен Авастин (авастин) из расчета 7,5 мг/кг 1 раз в 3 нед. В ноябре 2011 г. отмечено уменьшение размеров очага в печени до 15 × 45 мм. С 02.12.2011 по 23.01.2012 с учетом нормализации уровня билирубина, трансаминаз проведена ХТ с включением иринотекана, 5-фторурацила, лейковорина. При контрольном УЗИ в январе 2012 г. выявлено прогрессирование заболевания — увеличение инфильтрата в печени до 98 мм. Результаты УЗИ подтверждены данными КТ.

На момент прогрессирования заболевания пациентка предъявляла жалобы на дискомфорт в правом подреберье. Состояние по шкале ECOG — 1. С учетом выявленного прогрессирования с 02.02.2012 по 12.07.2012 проводилась 2-я линия ХТ по схеме XELOX (оксалиплатин 130 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно 1 раз в 3 нед, Кселода 2000 мг/м<sup>2</sup> внутрь 1–14-й день). С февраля 2012 г. введение Авастина (авастина) было приостановлено по причинам, не связанным с состоянием пациентки, и возобновлено в прежней дозе с мая 2012 г. На фоне проводимой терапии отмечена стабилизация заболевания, улучшение самочувствия. Лечение переносила без клинически значимой (III–IV степени) токсичности. Коррекции дозы препаратов не требовалось.

В феврале 2012 г. при анализе методом полимеразной цепной реакции послеоперационного материала мутации гена KRAS не выявлено.

16.11.2012 по данным МРТ зафиксировано прогрессирование заболевания: выявлен инфильтрат 45 × 30 мм на границе V и VII сегментов печени; на уровне ранее стоявшего дренажа в проекции II-го межреберья — инфильтрат 51 × 21 мм. С ноября 2012 г. начата и продолжается по настоящее время 3-я линия терапии с включением митомицина (10 мг/м<sup>2</sup> в/в струйно 1-й день), 5-фторурацила (425 мг/м<sup>2</sup> в/в струйно 2–5-й день), лейковорина (20 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно 2–5-й день), авастина (7,5 мг/кг в/в капельно 1 раз в 3 нед). Лечение переносит без клинически значимой (III–IV степени) токсичности.

При дальнейшем прогрессировании заболевания планируется начать 4-ю линию терапии с включением эрбитукса, иринотекана.

**Заключение**

Наш опыт лечения доказывает, что даже при самой безнадежной хирургической ситуации возможно продление жизни пациентке при использовании адекватной ХТ и таргетной терапии с сохранением нормального качества жизни. Длительное применение Авастина у больных мКРР является рациональной терапевтической стратегией, позволяющей контролировать опухолевый процесс, увеличивать продолжительность жизни пациентов.

1. Curado M.P., Edwards B., Shin H.R. et al. Cancer incidence in five continents. Vol. IX. IARC Scientific Publication, No 160.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2010 году. Под ред. В.И. Чисова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России, 2011. 188 с.
3. 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.
4. Hurwitz H.I., Yi J., Ince W. et al. The clinical benefit of bevacizumab in metastatic colorectal cancer is independent of K-ras mutation status: analysis of a phase III study of bevacizumab with chemotherapy in previously untreated metastatic colorectal cancer. *Oncologist* 2009 Jan;14(1):22–8.
5. Saltz L.B., Clarke S., Diaz-Rubio E. et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008;26:2013–9.
6. Arnold D., Andre T., Bennouna J. et al. Bevacizumab (BEV) plus chemotherapy (CT) continued beyond first progression in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) previously treated with BEV + CT: Results of a randomised phase III intergroup study (TML study). ASCO 2012, abstract.
7. Diaz-Rubio E., Gomez-Espana A., Massuti B. et al. Phase III study of bevacizumab (B) alone vs B combined with capecitabine (C) and oxaliplatin (O) [XELOXA] as maintenance treatment following XELOXA in metastatic colorectal cancer (mCRC). The Macro Trial (Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors: TTD). ASCO 2010, abstract.
8. 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.
9. 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;20:1842–7.
10. Bendell J.C., Bekaii-Saab T.S., Cohn A.L. et al. Treatment patterns and clinical outcomes in patients with metastatic colorectal cancer initially treated with FOLFOX-bevacizumab or FOLFIRI-bevacizumab: results from ARIES, a bevacizumab observational cohort study. *Oncologist* 2012;17(12):1486–95.
11. Kozloff M., Yood M.U., Berlin J. et al. Clinical outcomes associated with bevacizumab-containing treatment of metastatic colorectal cancer: the BRiTE observational cohort study. *The Oncologist* 2009;14:862–70.
12. Bennouna J., Sastre J., Arnold D. et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol*;14(1):29–37.