

УДК 616.351-006.6-085.277.3/.28

DOI: 10.34215/1609-1175-2020-4-55-58

Эффективность таргетной терапии бевацизумабом в сочетании с химиотерапией метастатического колоректального рака

А.В. Оводова¹, Ю.Ю. Петухова^{1, 2}, Е.В. Елисеева¹, О.В. Переломова¹¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия;² Приморский краевой онкологический диспансер, Владивосток, Россия

Цель: оценить эффективность таргетной терапии бевацизумабом в сочетании с химиотерапией при метастатическом колоректальном раке (КРР). **Материал и методы.** Ретроспективно проанализирована продолжительность жизни 208 пациентов с III и IV стадиями КРР, получавших различные схемы лечения: FOLFOX, капецитабин и FOLFOX в сочетании с бевацизумабом. **Результаты.** Средняя продолжительность жизни пациентов с III стадией КРР, леченных по схеме FOLFOX, составила 11,4 месяца против 14,4 месяца при лечении по схеме «FOLFOX + бевацизумаб». У больных на IV стадии онкологического процесса эта комбинация химиотерапии и таргетного препарата дала увеличение продолжительности жизни на 3,7 месяца. **Заключение.** Включение бевацизумаба в схему лечения КРР III и IV стадий улучшает показатели продолжительности жизни пациентов.

Ключевые слова: рак ободочной и прямой кишки, химиотерапия, таргетная терапия, выживаемость

Поступила в редакцию 28.01.2020 г. Принята к печати 14.09.2020 г.

Для цитирования: Оводова А.В., Петухова Ю.Ю., Елисеева Е.В., Переломова О.В. Эффективность таргетной терапии бевацизумабом в сочетании с химиотерапией метастатического колоректального рака. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2020;4:55–8. doi: 10.34215/1609-1175-2020-4-55-58

Для корреспонденции: Оводова Анна Владимировна – студентка педиатрического факультета ТГМУ (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2), ORCID: 0000-0002-0943-832X; e-mail: ovodovanna@mail.ru

The effectiveness of targeted therapy with bevacizumab combined with chemotherapy for metastatic colorectal cancer

A.V. Ovodova¹, Yu.Yu. Petukhova^{1, 2}, E.V. Eliseeva¹, O.V. Perelomova¹¹ Pacific State Medical University, Vladovostok, Russia; ² Primorskiy Regional Oncological Dispensary, Vladovostok, Russia

Objective: To estimate the effectiveness of the target therapy with bevacizumab combined with chemotherapy for metastatic colorectal cancer. **Methods:** Life expectancy of 208 patients having 3rd and 4th stages was retrospectively analyzed. They received different kinds of treatment: FOLFOX, canecitabin with FOLFOX combined with bevacizumab. **Results:** Average life expectancy of the patients having 3rd stage of colorectal cancer is 11.4 months of those who applied FOLFOX scheme, and 14.4 months taking "FOLFOX + bevacizumab" scheme. Of those patients having the 4th stage of cancer this combination of chemotherapy and target medicine resulted in an increase in life expectancy for 3.7 months. **Conclusions:** Inclusion of bevacizumab in treatment plan of the patients having 3rd and 4th stages of colorectal cancer improves life expectancy indexes of the patients.

Keywords: colorectal cancer, chemotherapy target therapy, survivability

Received: 28 January 2020; Accepted: 14 September 2020

For citation: Ovodova A.V., Petukhova Yu.Yu., Eliseeva E.V., Perelomova O.V. The effectiveness of targeted therapy with bevacizumab combined with chemotherapy for metastatic colorectal cancer. *Pacific Medical Journal*. 2020;4:55–8. doi: 10.34215/1609-1175-2020-4-55-58

Corresponding author: Anna V. Ovodova, student, Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russian Federation); ORCID: 0000-0002-0943-832X; e-mail: ovodovanna@mail.ru

Колоректальный рак (рак ободочной и прямой кишки) среди всех онкологических заболеваний, по данным Всемирной организации здравоохранения за 2018 г., стоит на третьем месте по распространенности, как в мире, так и в нашей стране [1]. В Приморском крае колоректальный рак занимает по этому показателю пятое место [2]. Рак ободочной и прямой кишки также считается одной из самых распространенных основных причин смерти среди злокачественных новообразований [3].

В современной онкологии актуальны исследования в области таргетной терапии опухолей толстой кишки, как одного из важнейших способов эрадикации раковых клеток. За последние 20 лет создание моноклональных антител, способных распознавать отдельные антигенные детерминанты, стало значимым достижением в иммуноонкологии [4]. Одним из таких антител стал бевацизумаб, мишенью для которого служат рецепторы фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF). Этот фактор роста

Таблица

Продолжительность жизни больных колоректальным раком
в зависимости от стадии заболевания и схемы лечения

Группа	Лечение	Подгруппы и стадии КРР		Кол-во больных, абс.	Средняя продолжительность жизни, мес.
1-я	FOLFOX + бевацизумаб	1А	III	9	14,4
		1Б	IV	14	11,2
		1А+1Б	III+IV	23	12,5
2-я	Капецитабин	2А	III	33	16,5
		2Б	IV	37	11,6
		2А+2Б	III+IV	70	14,0
3-я	FOLFOX	3А	III	18	11,4
		3Б	IV	13	7,9
		3А+3Б	III+IV	31	10,0
4-я	Симптоматическое	–	III+IV	84	8,8
1–3-я	Специальное	–	III+IV	124	12,6

индуцирует пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток и формирование капилляров, увеличивает проницаемость сосудистой стенки, тем самым создавая предпосылки для лучшего питания ткани опухоли [5]. Фармакологическое действие бевацизумаба основывается на его связывании с молекулами рецепторов фактора роста эндотелия сосудов, что обуславливает антиангиогенный эффект.

Бевацизумаб в процессе эффекторной активности способствует активации и увеличению численности дендритных клеток и цитотоксических Т-лимфоцитов, которые относятся к важным элементам противоопухолевого иммунитета [6]. Также этот препарат за счет индукции гипоксии опухоли стимулирует выброс провоспалительных цитокинов, что облегчает реализацию противоопухолевого иммунного ответа [7]. Активируя клеточные и гуморальные иммунные механизмы, бевацизумаб способствует формированию опухолевого микроокружения, молекулярный состав которого благоприятно сказывается на эффективности лекарственной терапии. Антиангиогенные средства в меньшей степени индуцирует лекарственную резистентность, чем химиопрепараты [8]. Еще одним важным преимуществом антиангиогенной терапии служит отсутствие кумулятивной токсичности [9].

Бевацизумаб выпущен на рынок в 2004 г. и разрешен для применения в первой и второй линиях терапии метастатического колоректального рака. Считается целесообразным сочетать его с фторпиримидинами, так как такие комбинации приводят к достоверному увеличению времени до прогрессирования онкологического процесса и продолжительности жизни при его прогрессировании [10]. Цель настоящего исследования: оценить эффективность таргетной терапии бевацизумабом в сочетании с химиотерапией при метастатическом колоректальном раке.

Материал и методы

Для оценки продолжительности жизни использовалась база данных ПКОВ (г. Владивосток), включавшая 208 наблюдений метастатического рака ободочной и прямой кишки за 2014–2018 гг. В 60 случаях была диагностирована III стадия колоректального рака и прогрессирование заболевания после комплексного лечения, еще в 64 случаях – IV стадия. На симптоматическом лечении находились 84 пациента, которые либо отказались от специальных методов лечения, либо тяжесть их состояния и распространенность опухолевого процесса не позволяли проводить химио- или таргетную терапию.

В зависимости от схемы лечения выделено четыре группы наблюдения. Пациенты 1-й группы получали терапию по схеме «FOLFOX* + бевацизумаб» по шесть курсов с интервалом в три недели. Во 2-й группе проводилась монотерапия капецитабином: от четырех до шести курсов с недельными интервалами. Пациенты 3-й группы получали терапию по схеме FOLFOX*: шесть курсов с интервалом в три недели. 4-я группа сформировалась из пациентов, получавших симптоматическое лечение. Внутри 1-й, 2-й и 3-й групп пациенты были разделены на подгруппы А и Б в зависимости от стадии колоректального рака – III и IV, соответственно (табл.).

Анализ выживаемости проводился на основе построения кривых Каплана–Майера.

Результаты исследования

Средняя продолжительность жизни пациентов 1-й группы, получавших в дополнение к химиотерапии таргетный препарат, оказалась на три месяца выше средней продолжительности жизни пациентов сопоставимой по схеме FOLFOX 3-й группы (табл., рис. 1, 2). Монотерапия капецитабином (2-я группа) также продемонстрировала значительное увеличение общей выживаемости по сравнению с полихимиотерапией (3-я группа): на III стадии колоректального рака прирост составил 5 месяцев, на IV стадии – 3,7 месяца (рис. 1, 2).

При сравнении 1-й и 2-й групп нам не удалось доказать преимущество схемы «FOLFOX + бевацизумаб»: показатели продолжительности жизни пациентов, получавших монотерапию капецитабином, оказались преобладающими (табл.). Так, на III стадии колоректального рака продолжительность жизни соответствующего контингента больных была на два месяца выше, чем у аналогичного контингента пациентов 1-й группы (рис. 1). На IV стадии онкологического процесса это различие не превышало одного месяца (рис. 2).

* FOLFOX: фоллиниевая кислота (FOL), фторурацил (F), оксалиплатина (OX).

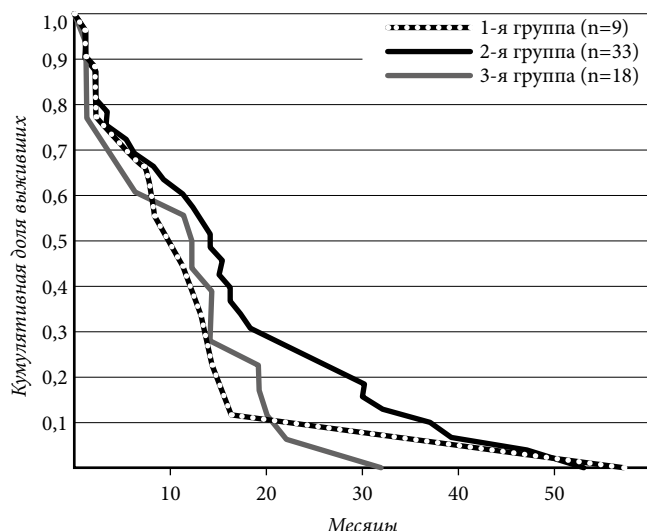


Рис. 1. Продолжительность жизни больных с III стадией колоректального рака при различных схемах терапии.

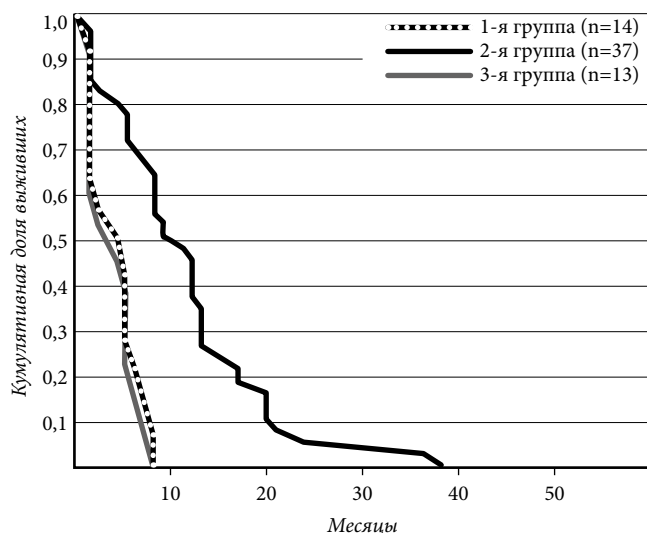


Рис. 2. Продолжительность жизни больных с IV стадией колоректального рака при различных схемах терапии.

Продолжительность жизни лиц, леченных симптоматически, значительно уступала выживаемости представителей групп наблюдения, получавших химиотерапию по любой из представленных схем. Так, пациенты 1–3-й групп продемонстрировали увеличение общей выживаемости почти на четыре месяца по сравнению с группой лиц, находившихся на симптоматическом лечении (табл., рис. 3).

Обсуждение полученных данных

Полученные результаты доказывают целесообразность введения бевацизумаба в стандартную схему химиотерапии рака ободочной и прямой кишки III стадии с прогрессированием онкологического процесса, что согласуется с данными, приведенными L.B. Saltz et al. [11] в отношении эффективности и безопасности лечения по схеме FOLFOX с добавлением бевацизумаба в качестве терапии первой линии при метастатическом колорек-

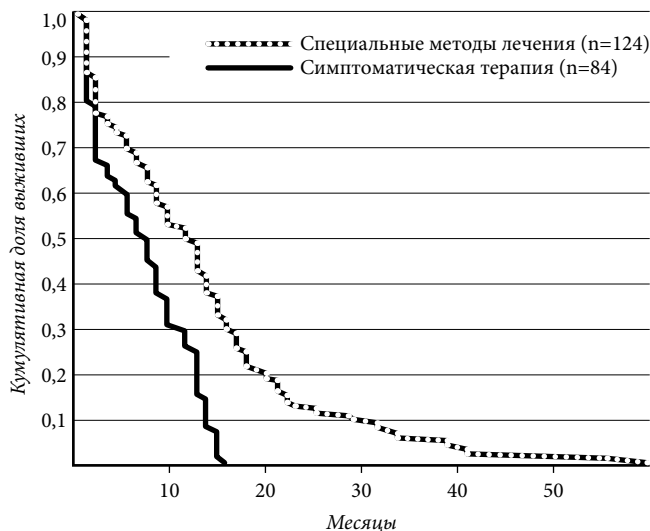


Рис. 3. Продолжительность жизни больных с III и IV стадиями колоректального рака при различных схемах терапии.

тальном раке. Добавление бевацизумаба к цитостатической терапии, по данным F. Kabbinavar et al. [12], также увеличивало общую и безрецидивную выживаемость пациентов с метастатическим колоректальным раком в отличие от той же схемы с введением плацебо.

Перспективными представляются результаты сравнения монотерапии капецитабином и химиопрепаратами. Можно предположить целесообразность добавления бевацизумаба к капецитабину для достижения лучшего клинического эффекта и увеличения общей продолжительности жизни пациентов с раком ободочной и прямой кишки. Один из примеров применения такой комбинации в качестве терапии первой линии можно найти в работе J. Feliu et al. [13], посвященной результатам лечения пожилых пациентов с метастатическим колоректальным раком. Пероральная терапия капецитабином, призванная имитировать длительные инфузии 5-фторурацила, имеет ряд преимуществ, включая широкий спектр противоопухолевой активности, низкую токсичность, удобство применения и возможность контролировать побочные эффекты [14]. Кроме того, анализ прямых сравнительных исследований доказывает равноэффективность капецитабина и инфузионного 5-фторурацила при колоректальном раке [15].

Заключение

Дополнение схемы лечения FOLFOX бевацизумабом при прогрессирующей III и IV стадиях колоректального рака улучшает показатели выживаемости пациентов. Так, по результатам настоящего исследования, добавление таргетного препарата к схеме стандартной полихимиотерапии увеличило продолжительность жизни пациентов на III и IV стадиях колоректального рака в среднем на три месяца и более. Монотерапия капецитабином не в меньшей степени увеличивала показатели продолжительности жизни на III и IV стадиях колоректального рака по сравнению с полихимиотерапией

без таргетного воздействия. В целом, применение цитостатиков и таргетных препаратов в лечении больных колоректальным раком III и IV стадий увеличивало продолжительность их жизни в среднем на 3,8 месяца.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании работы из собственных средств.

Литература / References

1. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer 2019. *GLOBOCAN 2018: Estimated cancer incidence, mortality, and prevalence worldwide in 2018*. Cancer fact sheets. URL: <https://gco.iarc.fr/today/home> (Accessed: 1 June 2019).
2. Соболевская О.А., Пономарев А.Ф., Гаврина С.Е., Денисенко Л.С., Шкуратова О.К., Рогаткина Е.С., Иванов С.П. Колоректальный рак в Приморском крае: проблемы диагностики и лечения. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2013;3:80–2. [Sobolevskaya OA, Ponomarev AF, Gavrina SE, Denisenko LS, Shkuratova OK, Rogatkina ES, Ivanov SP. Colorectal cancer in the Primorsky Territory: Problems of diagnosis and treatment. *Pacific Medical Journal*. 2013;3:80–2 (in Russ).]
3. Федоров В.Э., Поделякин К.А. Эпидемиологические аспекты колоректального рака (обзор). *Медицинский альманах*. 2017;4:145–6. [Fedorov VE, Podelyakin KA. Epidemiological aspects of colorectal cancer (review). *Medical Almanac*. 2017;4:145–6 (in Russ).]
4. Хаитов Р.М., Кадагидзе З.Г. *Иммунитет и рак*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018:139–46. [Khaitov RM, Kadagidze ZG. *Immunity and cancer*. Moscow: GEOTAR-Media; 2018:139–46 (in Russ).]
5. Hicklin DJ, Ellis LM. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *J Clin Oncol*. 2005;23(5):1011–27.
6. Gabrilovich D, Ishida T, Nadaf S, Ohm J, Carbone D. Antibodies to vascular endothelial growth factor enhance the efficacy of cancer immunotherapy by improving endogenous dendritic cell function. *Clin Cancer Res*. 1999;5:2963–70.
7. Тюляндин С.А. Иммуноterapia в первой линии у больных немелкоклеточным раком легкого: атезолизумаб. *Новости онкологии. Российское общество клинической онкологии*. 2018. [Tyulyandin SA. First-line immunotherapy in patients with non-small cell lung cancer: Atezolizumab. *Oncology News. Russian Society of Clinical Oncology*. 2018 (in Russ).] URL: <https://rosoncweb.ru/news/oncology/2018/08/27-1/> (Accessed: 5 September 2019).
8. Wu HC, Li PC. Proteins expressed on tumor endothelial cells as potential targets for anti-angiogenic therapy. *J Cancer Mol*. 2008;4:17–22.
9. Giantonio BJ. Targeted therapies: Goldie-Coldman and bevacizumab beyond disease progression. *Nat Rev Clin Oncol*. 2009;6:311–2.
10. Федянин М.Ю., Гладков О.А., Гордеев С.С., Рыков И.В., Трякин А.А. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки и ректосигмоидного соединения. *Злокачественные опухоли*. 2018;8(3):289–324. [Fedyanin MYu, Gladkov OA, Gordeev SS, Rykov IV, Tryakin AA. Practical recommendations for the treatment of colorectal cancer and rectosigmoid connection. *Malignant tumors*. 2018;8(3):289–324 (in Russ).]
11. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Bevacizumab (Bev) in combination with XELOX or FOLF- OX4: Updated efficacy results from XELOX-1/NO16966, a randomized phase III trial in first-line metastatic colorectal cancer (MCRC). *J Clin Oncol*. 2007;25(18 Suppl):4028.
12. Kabbavar F, Irl C, Zurlo A, Hurwitz H. Bevacizumab improves the overall and progression-free survival of patients with metastatic colorectal cancer treated with 5-fluorouracil-based regimens irrespective of baseline risk. *Oncology*. 2008;75:215–23.
13. Feliu J, Safont MJ, Salud A, Losa F, García-Girón C, Bosch C, et al. Capecitabine and bevacizumab as first-line treatment in elderly patients with metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2010;102(10):1468–73.
14. Маркович А.А., Горбунова В.А. Клинические перспективы капецитабина. *Русский медицинский журнал*. 2006;14:1016–9. [Markovich AA, Gorbunova VA. Clinical prospects of capecitabine. *Russian Medical Journal*. 2006;14:1016–9 (in Russ).]
15. Федянин М.Ю., Трякин А.А. Капецитабин и фторурацил в лечении колоректального рака и рака желудка: анализ прямых сравнительных исследований. *Фарматека*. 2011;17:20–6. [Fedyanin MYu, Tryakin AA. Capecitabine and fluorouracil in the treatment of colorectal cancer and gastric cancer: an analysis of direct comparative studies. *Farmateka*. 2011;17:20–6 (in Russ).]