

## Две программы химиотерапии в комбинации с бевацизумабом в лечении диссеминированного колоректального рака

О.В. Жаркова<sup>1</sup>, В.В. Карасева<sup>2</sup>, В.А. Хайленко<sup>2</sup>, Е.Б. Миронова<sup>3</sup>,  
П.С. Феоктистова<sup>4</sup>, К.В. Вялова<sup>1</sup>, Я.М. Колесников<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ КО «Областной клинический онкологический диспансер», Кемерово;

<sup>2</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва;

<sup>3</sup>ФГБУЗ Клиническая больница № 81 Федерального медико-биологического агентства России, Северск;

<sup>4</sup>БУ ХМАО-Югры Нижневартровский онкологический диспансер

Контакты: Ольга Викторовна Жаркова Olga.zh1212@gmail.com

Изучена эффективность 2 программ химиотерапии (ХТ) в лечении 46 больных диссеминированным колоректальным раком. Показано, что программа ХТ оксалиплатин + капецитабин (ОХА/САР), созданная авторами, в комбинации с бевацизумабом (BEV) позволила добиться лучших непосредственных результатов по сравнению с программами оксалиплатин + 5-фторурацил + лейковорин (ОХА/5-FU/LV) в комбинации с бевацизумабом. Общая эффективность программы ОХА/5-FU/LV/BEV составила  $40,91 \pm 8,6\%$ , из них  $4,54 \pm 5,1\%$  полных регрессий. Общий эффект терапии в группе ОХА/САР/BEV составил  $45,83 \pm 8,6\%$ , из них полной регрессии удалось добиться у 4 пациентов, что составило  $16,66 \pm 5,6\%$ . Медиана времени до прогрессирования в 1-й группе больных составила 8,3 мес, во 2-й — 9,8 мес. Амбулаторное применение бевацизумаба в комбинации с различными режимами ХТ у больных диссеминированным раком ободочной кишки сопровождается приемлемой и управляемой токсичностью, что не требует редукции доз.

**Ключевые слова:** метастатический колоректальный рак, химиотерапия, таргетная терапия, бевацизумаб

### Two programs of chemotherapy in combination with bevacizumab in the treatment of disseminated colorectal cancer

O.V. Zharkova<sup>1</sup>, V.V. Karaseva<sup>2</sup>, V.A. Khailenko<sup>2</sup>, E.B. Mironova<sup>3</sup>, P.S. Feoktistova<sup>4</sup>, K.V. Vyalova<sup>1</sup>, Ya.M. Kolesnikov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Regional Clinical Oncology Dispensary, Kemerovo;

<sup>2</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow;

<sup>3</sup>Clinical Hospital Eighty-One, Federal Biomedical Agency of Russia, Seversk

<sup>4</sup>Nizhnevartovsk Oncology Dispensary, Khanty-Mansiysk Autonomous Oncology Dispensary

The efficiency of 2 programs of chemotherapy in the treatment of 46 patients with disseminated colorectal cancer. The program of chemotherapy of oxaliplatin + capecitabine (OXA/CAP), established authors, with bevacizumab (BEV) showed the best results compared with oxaliplatin + 5-fluorouracyl + leukovorin (OXA/5-FU/LV) with bevacizumab. The overall efficiency OXA/5-FU/LV/BEV amounted to  $40.91 \pm 8.6\%$ ,  $4.54 \pm 5.1\%$  of total regressions. The overall effect of therapy in the OXA/CAP/BEV amounted to  $45.83 \pm 8.6\%$ , full regression was achieved in 4 patients, which amounted to  $16.66 \pm 5.6\%$ . The median time to progression in the first group of patients was 8.3 months, in the second — 9.8 months. Clinical application of involving bevacizumab in combination with different modes of chemotherapy in patients with disseminated colorectal cancer is acceptable and manageable toxicity that doesn't require reduction of doses.

**Key words:** metastatic colorectal cancer, chemotherapy, targeted therapy, bevacizumab

Проблема колоректального рака (КРР) на сегодняшний день является актуальной для современной онкологии из-за высокой заболеваемости и значительной смертности в России и других развитых странах мира. Ежегодно в мире регистрируется около 800 тыс. больных КРР и около 400 тыс. смертей от этого заболевания [1]. В 2010 г. в России выявлено более 40 тыс. новых случаев КРР [2, 3]. Так как контингент больных с диссеминированным КРР складывается из пациентов с впервые выявленной IV стадией заболевания, а также больных I, II, III стадий, у которых рецидивы и отдаленные метастазы возникают в разные сроки после радикального лечения, основным методом ле-

чения указанной группы больных является химиотерапия (ХТ). Успехи в лекарственном лечении диссеминированного КРР во многом определяются разработкой и внедрением в клиническую практику как новых противоопухолевых препаратов, так и более рациональных режимов введения цитостатиков [4–6]. С 2006 г. в ГБУЗ КО ОКОД г. Кемерово при лечении диссеминированных форм КРР применяется антиангиогенный препарат бевацизумаб. Бевацизумаб представляет собой рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело, которое блокирует фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). Направленная блокада VEGF подавляет опухолевый ангиогенез, что

Таблица 1. Характеристика больных и опухолевого процесса

Показатель	ОХА/5-FU/LV/ BEV (n/%)	ОХА/CAP/BEV (n/%)
<b>Пол:</b>		
мужской	14/63,64	16/66,67
женский	8/36,36	8/33,33
<b>Средний возраст, годы</b>	57,8	53,2
<b>Объективный статус по ECOG:</b>		
0	7/31,82	8/33,33
1	8/36,36	9/37,50
2	5/22,72	5/20,83
3	2/9,10	2/8,34
<b>Предшествующее оперативное лечение:</b>		
– радикальные операции	7/31,82	5/20,83
– паллиативные операции	7/31,82	4/16,67
– не выполнялось	8/36,36	15/62,50
<b>Распространенность опухолевого процесса:</b>		
– метастазы в печень	8/36,36	6/25,00
– метастазы в легкие/плевру	9/40,90	8/33,33
– метастазы в забрюшинные лимфоузлы	2/9,10	4/16,67
– диссеминация по брюшине	1/4,54	3/12,50
– метастазы в яичники	–	1/4,17
– местный рецидив	5/22,72	4/16,67
<b>Всего больных</b>	<b>22</b>	<b>24</b>

способствует постоянному контролю над ростом опухоли. В лечении метастатического КРР (мКРР) эффективность бевацизумаба доказана в 1-й линии терапии у больных, независимо от статуса гена *KRAS*, во 2-й линии терапии, а также в качестве поддерживающей терапии [7–11].

**Цели исследования.** Изучить эффективность и токсичность бевацизумаба в комбинации с 2 программами ХТ у больных метастатическими формами КРР.

#### Методы

Две группы больных получали лечение по следующим программам: 1-я группа – оксалиплатин 100 мг/м<sup>2</sup>

внутривенно в 1-й день, лейковорин 20 мг/м<sup>2</sup> + 5-фторурацил 500 мг/м<sup>2</sup> внутривенно с 1-й по 5-й дни (ОХА/5-FU/LV/BEV), интервал между курсами 3 нед. Лечение по этой программе получили 22 человека. Вторая группа (24 пациента) получала лечение по программе оксалиплатин 50 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1, 8, 15-й дни, капецитабин 2000 мг/м<sup>2</sup> внутрь с 1-го по 14-й день (ОХА/CAP/BEV). Интервал между курсами 2 нед. Все пациенты получали бевацизумаб в дозе 5 мг/кг в 1-й и 15-й дни курса.

Всем больным до начала лечения и в процессе его выполнялось обследование по следующей программе: клиническое обследование, клинический анализ крови, клинический анализ мочи, биохимический анализ крови, электрокардиограмма, коагулограмма, рентгенография легких, фиброгастроскопия, фиброколоноскопия, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и/или компьютерная томография органов брюшной полости.

Каждый больной получил не менее 4 курсов ХТ, после чего выполнялась оценка непосредственного эффекта по степени регрессии опухоли под влиянием ХТ по критериям RECIST v.1.1. Оценка степени выраженности побочных реакций оценивалась в соответствии с рекомендациями NCI-CTC v.2.0.

**Методы статистической обработки.** Для удобства статистической обработки все данные были внесены в базу данных, созданную на основе электронных таблиц Excel. Статистическая обработка данных проведена с помощью программного пакета Statistica 6.0 (StatSoft Inc). Достоверность различий между нормально распределенными количественными показателями вычисляли по t-критерию Стьюдента. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

#### Характеристика исследуемых групп

В каждую группу включались больные с впервые установленным диагнозом рака толстой кишки IV стадии и пациенты, у которых рецидив заболевания возник после предшествующего оперативного лечения по поводу более ранних стадий. Также включены больные, которым выполнены паллиативные оперативные вмешательства на различных отделах толстой кишки. Возраст больных не старше 75 лет. Диагноз рака толстой кишки верифицирован по данным гистологического и цитологического исследования. Те пациенты, которые получали предшествующую ХТ, в исследование не включались. Таким образом, с 2006 г. пролечено 46 больных диссеминированным раком ободочной кишки в возрасте от 28 до 73 лет, среди них мужчин – 30, женщин – 16. Характеристика больных и опухолевого процесса представлена в табл. 1. Нарушение общего состояния больных оценено по шкале ECOG. У всех больных диагноз подтвержден гистологически. Характеристика преимущественной локализации метастазов до начала лечения показывает, что отмечалась

значительная частота метастатического поражения печени, легких и плевры, реже – местный рецидив, метастазы в забрюшинные лимфатические узлы и яичники.

**Результаты**

Эффективность лечения оценивалась в соответствии с критериями RECIST v.1.1. у всех 46 больных, получивших не менее 4 курсов лечения. Общий эффект программы OXA/5-FU/LV/BEV по сумме полных и частичных регрессий составил  $40,91 \pm 8,6 \%$ , из них  $4,54 \pm 5,1 \%$  полных регрессий. Общий эффект терапии в группе OXA/CAP/BEV составил  $45,83 \pm 8,6 \%$  (11 больных), из них полной регрессии удалось добиться у 4 пациентов, что составило  $16,66 \pm 5,6 \%$ . Медиана времени до прогрессирования (ВДП) в 1-й группе больных составила 8,3 мес, во 2-й – 9,8 мес. В группе OXA/CAP/BEV 3 из 5 пациентов с изолированными метастазами в печень были прооперированы после 3 мес лечения по указанной программе, возникшие у пациентов послеоперационные осложнения не были связаны с предшествующей терапией бевацизумабом. Данные об общей эффективности ле-

Таблица 2. Эффективность ХТ в комбинации с бевацизумабом

Непосредственный эффект	OXA/5-FU/LV/BEV (n/%)	OXA/CAP/BEV (n/%)
Полная регрессия	1/4,55	4/16,66 ( $p < 0,05$ )
Частичная регрессия	8/36,36	7/29,17 ( $p = 0,1$ )
Стабилизация	9/40,91	10/41,67 ( $p = 0,1$ )
Прогрессирование	4/18,18	3/12,50 ( $p = 0,1$ )
<b>Всего больных</b>	<b>22/100</b>	<b>24/100</b>

чения представлены в табл. 2.

Следует подчеркнуть высокую значимость симптоматического эффекта для этой тяжелой категории пациентов. В процессе лечения проводилась оценка симптоматического эффекта изучаемых программ ХТ, о чем судили по увеличению физической активности (изменение статуса по шкале ECOG), по ослаблению болей (на основании жалоб пациентов), по изменению массы тела. Динамика общего состояния больных представлена в табл. 3. После окончания ХТ по представленным программам уменьшилось число больных, изначально имевших нарушения общего состояния 2-й и 3-й степени. И если до начала ХТ не имели нарушений общего состояния 15 (32,62 %) больных, то после ее окончания эта группа увеличилась до 23 (50,0 %) пациентов.

Таблица 3. Изменение объективного статуса больных

Объективный статус по ECOG	До лечения (n/%)	После лечения (n/%)
0	15/32,62	23/50,00 ( $p < 0,05$ )
1	17/36,96	15/32,62 ( $p = 0,1$ )
2	10/21,73	6/13,04 ( $p = 0,1$ )
3	4/8,69	2/4,34 ( $p = 0,1$ )
<b>Всего больных</b>	<b>46/100</b>	<b>46/100</b>

**Токсичность терапии**

Токсичность программы изучена на основе использования шкалы NCI-CTC, v. 2.0. у всех 46 больных (табл. 4). Частоту нежелательных явлений рассчитывали на общее количество курсов. Нежелательные явления при проведении терапии бевацизумабом в комбинации с капецитабином и оксалиплатином, а также в комбинации с оксалиплатином, 5-фторурацилом и лейковорином были весьма разнообразными, но встречались в целом

Таблица 4. Нежелательные явления терапии

Нежелательные явления и степень их выраженности	OXA/5-FU/LV/BEV (n/%)	OXA/CAP/BEV (n/%)
<b>Гематологические:</b>		
– нейтропения 1–2-й степени	24/27,27	22/23,91 ( $p = 0,1$ )
– нейтропения 3-й степени	6/6,82	3/3,26 ( $p = 0,1$ )
– тромбоцитопения 2-й степени	4/4,54	2/2,17 ( $p = 0,1$ )
– анемия 2-й степени	2/2,27	4/4,35 ( $p = 0,1$ )
<b>Гастроинтестинальные:</b>		
– тошнота/рвота 2-й степени	23/26,14	26/28,26 ( $p = 0,1$ )
– диарея 2-й степени	4/4,54	4/4,35 ( $p = 0,1$ )
– стоматит 1–2-й степени	6/6,82	4/4,35 ( $p = 0,1$ )
– боль в животе 2-й степени	2/2,27	2/2,17 ( $p = 0,1$ )
<b>Неврологические:</b>		
– парестезии конечностей 1–2-й степени	21/23,86	26/28,26 ( $p = 0,1$ )
<b>Кожные:</b>		
– ладонно-подошвенный синдром	3/3,40	16/17,39 ( $p < 0,05$ )
<b>Всего курсов</b>	<b>88</b>	<b>92</b>

нечасто, были умеренной степени выраженности и связаны в основном с воздействием цитостатиков. Клинически значимых осложнений, требующих прекращения терапии, зарегистрировано не было.

### Заключение

Несмотря на прогресс в ХТ большинства солидных опухолей желудочно-кишечного тракта, дальнейшее улучшение результатов лечения видится в применении таргетных препаратов. КРР является одним из ярких примеров их успешного использования.

Несмотря на то, что в нашей работе приняло участие небольшое число пациентов, полученные данные были сопоставимы с результатами международных исследований. В исследовании CAIRO2 ВДП в группе больных мКРР, получавших в 1-й линии терапии комбинацию XELOX + бевацизумаб, составило 10,7 мес ( $p = 0,01$ ) [12]. Аналогичные данные были получены в наблюдательной программе BEAT (10,8 мес) и подгрупповом анализе исследования NO16966 (9,3 мес,  $p = 0,4$ ) [9, 13]. При оценке ВДП во второй группе больных (ОХА/5-FU/LV/BEV) полученные нами данные (8,3 мес) оказались несколько ниже данных международных исследований (9,4 мес,  $p = 0,4$  по данным подгруппового анализа исследования NO16966 и 11,3 мес

по данным наблюдательного исследования BEAT) [9, 13]. Имеющиеся различия, возможно, связаны с небольшим числом пациентов, принявших участие в нашей работе, и длительностью проводимой терапии. При оценке общего эффекта полученные нами данные (40,9 % в группе ОХА/5-FU/LV/BEV и 45 % в группе ОХА/САР/BEV) были сопоставимы с результатами крупных рандомизированных исследований. Общий эффект в комбинации бевацизумаба с режимами на основе оксалиплатина составил 47 % в исследовании NO16966 и 48 % в исследовании PACCE [9, 14].

Ни у одного из проанализированного нами пациента не было серьезного нежелательного явления 3–4-й степени, в том числе ассоциированного с применением бевацизумаба, что не позволяет нам провести сравнительный анализ с крупными исследованиями.

Таким образом, в проанализированной нами группе больных амбулаторное применение бевацизумаба в комбинации с различными режимами ХТ у больных диссеминированным раком ободочной кишки сопровождалось низким риском осложнений и увеличивало ВДП, что позволяет надеяться на улучшение отдаленных результатов лечения данной категории пациентов и говорить о расширении возможности применения бевацизумаба.

## ЛИТЕРАТУРА

1. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. World health statistics 2010. URL: [http://www.who.int/whosis/whostat/EN\\_WHS10\\_Full.pdf](http://www.who.int/whosis/whostat/EN_WHS10_Full.pdf) (дата доступа 29.01.2013).
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2011 году. Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России, 2012. 240 с. ISBN 978-5-85502-170-7.
3. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России, 2012. 260 с. ISBN 978-5-85502-154-7.
4. Гарин А.М., Базин И.С. Десять наиболее распространенных злокачественных опухолей. Рак желудка, рак толстой кишки, рак поджелудочной железы, первичный рак печени. М.: КМК, 2006. 266 с.
5. Гарин А.М., Базин И.С. Справочное руководство по лекарственной терапии солидных опухолей. М.: Изд-во МГУ, 2007. 300 с.
6. Базин И.С., Гарин А.М. Таргетные антиангиогенные препараты в терапии солидных опухолей. Врач 2008;11:52–5.
7. Hurwitz H., Fehrenbacher L., Novotny W. et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2004;350(23):2335–42.
8. 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.
9. 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(12):2013–9.
10. 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.
11. 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.
12. Tol J., Koopman M., Cats A. et al. Chemotherapy, Bevacizumab, and Cetuximab in Metastatic Colorectal Cancer. N Engl J Med 2009;360(6):563–72.
13. 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(11):1842–7.
14. Hecht J.R., Mitchell E., Chidiac T. et al. A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2009;27(5):672–80.