

Роль антиангиогенных препаратов в лечении больных метастатическим колоректальным раком

М.В. Забелин¹, С.С. Гордеев², Л.О. Петров³, А.А. Костин⁴, С.Е. Варламова⁵

¹Федеральное медико-биологическое агентство России; Россия, 123182 Москва, Волоколамское шоссе, 30;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23;

³Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ
«Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России;
Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России;
Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

⁵ФГБУ «Государственный научный центр РФ — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна»
ФМБА России; Россия, 123098 Москва, Живописная ул., 46

Контакты: Максим Васильевич Забелин maximzabelin@mail.ru

В статье приводится обзор современных данных литературы о применении антиангиогенных препаратов в лечении больных колоректальным раком. Рассматриваются как препараты, уже использующиеся в схемах терапии рака толстой кишки, так и ингибиторы VEGF, зарегистрированные для других показаний. Отдельно обсуждаются таргетные препараты со схожим механизмом действия, находящиеся на стадии клинических испытаний. Ингибиторы VEGF — одна из основных групп таргетных препаратов в лечении больных колоректальным раком, с приемлемым профилем токсичности, доступная к использованию как в сочетании с химиотерапией, так и в качестве поддерживающего лечения. Одним из преимуществ их использования является отсутствие зависимости от мутационного статуса пациента.

Ключевые слова: колоректальный рак, рак прямой кишки, таргетная терапия, ингибиторы VEGF

Для цитирования: Забелин М.В., Гордеев С.С., Петров Л.О. и др. Роль антиангиогенных препаратов в лечении больных метастатическим колоректальным раком. Онкологическая колопроктология 2018;8(1):11–8.

DOI: 10.17650/2220-3478-2018-8-1-11-18

Role of antiangiogenic agents in the treatment of metastatic colorectal cancer

M.V. Zabelin¹, S.S. Gordeev², L.O. Petrov³, A.A. Kostin⁴, S.E. Varlamova⁵

¹Federal Medical and Biological Agency of Russia; 30 Volokolamskoe Shosse, Moscow 123182, Russia;

²N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia;
23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

³P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiology Center,
Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

⁴National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

⁵State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Federal Medical and Biological Agency of Russia;
46 Zhivopisnaya St., Moscow 123098, Russia

This review covers the latest data on antiangiogenic agents used in patients with colorectal cancer. In this article, we describe drugs that have already been included into therapy regimens for colorectal cancer and vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitors that have been approved for other indications. Targeted drugs with a similar mechanism of action that are currently in clinical trials are discussed separately. VEGF-inhibitors are one of the main groups of targeted drugs for colorectal cancer with an acceptable toxicity profile, which can be used both in combination with chemotherapeutic agents and as maintenance treatment. Moreover, these drugs are not dependent on mutational status, which is a significant advantage.

Key words: colorectal cancer, rectal cancer, targeted therapy, VEGF inhibitors

For citation: Zabelin M.V., Gordeev S.S., Petrov L.O. et al. Role of antiangiogenic agents in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Onkologicheskaya Koloproktologiya = Colorectal Oncology* 2018;8(1):11–8.

Введение

Для роста и метастазирования опухоли при колоректальном раке (КРР) необходим ангиогенез [1, 2]. Одним из основных участников данного процесса является фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF), активация сигнального пути которого способствует процессу ангиогенеза, а также размножению, миграции, инвазии опухолевых клеток, ингибированию апоптоза. Дополнительный способ подавления неоангиогенеза состоит в ингибировании тирозинкиназных рецепторов, что приводит к блокированию сигнальных путей онкогенных белков и процессов неоангиогенеза [2]. Таким образом, воздействие на ангиогенез является одним из актуальных механизмов действия, которые следует рассматривать в контексте терапии КРР.

Эффективность и безопасность зарегистрированных антиангиогенных препаратов при лечении КРР

К зарегистрированным антиангиогенным препаратам относятся моноклональные антитела к рецепторам VEGF бевацизумаб, афлиберцепт и регорафениб.

Бевацизумаб — антиангиогенный препарат, блокирующий VEGF (изоформу А), что приводит к нормализации измененных сосудов опухоли, снижению плотности микрососудистого русла и ингибированию механизмов неоваскуляризации, что облегчает химиотерапевтическим препаратам доступ к опухоли [3–5].

В клиническом исследовании AVF 2107 добавление бевацизумаба к режиму IFL (иринотекан и 5-фторурацил/лейковорин) увеличивало частоту объективного эффекта у больных метастатическим КРР и время до прогрессирования заболевания, а также статистически значимо увеличивало медиану продолжительности жизни с 15,6 до 20,3 мес при отсутствии усиления нежелательных явлений [6]. В исследовании NO16966 у пациентов, получавших 1-ю линию терапии в режимах FOLFOX и CAPEOX (XELOX), при добавлении бевацизумаба наблюдалось увеличение медианы времени до прогрессирования [7], при этом в группе CAPEOX + бевацизумаб изменение было статистически значимым. Пациентов, получавших FOLFOX без бевацизумаба и с ним, подвергали лечению до прогрессирования заболевания, и дополнительно назначенный бевацизумаб не увеличивал частоту ответов на лечение.

В то же время в схемах адъювантного лечения больных раком толстой кишки II–III стадий бевацизумаб не показал эффективности. Так, в исследованиях NSABP и AVANT достоверного улучшения выживаемости в группах, где к основному режиму терапии добавляли бевацизумаб, не наблюдалось [8, 9].

В исследовании ML18147 продолжение использования бевацизумаба во 2-й линии лечения со сменой оксалиплатин- или иринотекансодержащих режимов химиотерапии обеспечивало достоверное повышение медианы общей выживаемости на 1,4 мес [10]. Таким

образом, целесообразно продолжение и возобновление приема бевацизумаба во 2-й линии терапии даже после прогрессирования на фоне использования препарата.

В исследовании, в котором сравнивались группы пациентов, получавших поддерживающую монотерапию капецитабином и комбинацию капецитабин + бевацизумаб, в группе с добавлением бевацизумаба отмечалось достоверное увеличение времени до прогрессирования, однако не отмечалось влияния на общую выживаемость. Тем не менее отмечался достоверный рост выживаемости без прогрессирования при отсутствии негативного влияния на качество жизни больных [11].

В клиническом исследовании, проводившемся в Ханты-Мансийском автономном округе, было выявлено значительное увеличение медианы выживаемости до прогрессирования в группе терапии по схеме FOLFOX-4 + бевацизумаб по сравнению с группой пациентов, принимавших только FOLFOX-4, по другим показателям наблюдалось лишь небольшое улучшение [12]. В рандомизированном исследовании на базе Казахского НИИ онкологии и радиологии для группы терапии по схеме XELIRI + бевацизумаб показатели качества жизни больных были несколько выше, чем в группе XELOX + бевацизумаб, однако не была приведена информация о достоверности данных различий [13]. В исследовании больных метастатическим КРР, у которых оказались неэффективными режимы терапии, включающие 5-фторурацил, оксалиплатин, иринотекан, бевацизумаб и моноклональные антитела к EGFR, рассматривали комбинацию S-1 (препарата, состоящего из тегафура — пролекарства 5-фторурацила, гимерацила и отерацила), лейковорина и бевацизумаба. У 58 % пациентов отмечалась стабилизация заболевания, у 7 % — частичный ответ. Комбинация продемонстрировала хорошую переносимость [14].

Также по результатам исследований выявлено, что бевацизумаб малоэффективен в монотерапии и неэффективен при включении в адъювантную терапию больных КРР, также со временем развивается резистентность опухоли к бевацизумабу, а ряд опухолей, вероятно, не чувствителен к данному препарату [4, 5].

Безопасность применения бевацизумаба. По результатам клинических исследований с участием бевацизумаба отмечались следующие нежелательные явления: артериальная гипертензия, тромбозы, нейтропения, слабость, перфорация полых органов и кровотечения (в частности, затрагивающие органы желудочно-кишечного тракта), замедленное заживление ран, протеинурия, тошнота, рвота, анорексия, диарея, стоматит [2–5, 15].

Афлиберцепт — человеческий рекомбинантный белок, антиангиогенный препарат, действующий на несколько факторов одновременно: на все изоформы VEGF (А и В), а также на плацентарный фактор роста (PlGF) [16].

В монотерапии афлиберцепт не продемонстрировал достаточной эффективности [17]. По результатам клинического исследования III фазы VELOUR добавление афлиберцепта к режиму FOLFIRI во 2-й линии лечения улучшает показатели частоты достижения объективного эффекта, медианы времени до прогрессирования, медианы выживаемости [18]. Дальнейшее наблюдение выявило значительное преимущество сочетания афлиберцепта с режимом FOLFIRI по сравнению с группой плацебо + FOLFIRI: 30-месячная выживаемость в группе FOLFIRI + афлиберцепт в 2 раза превысила таковую в группе FOLFIRI + плацебо. При этом препарат был эффективен вне зависимости от того, был ли включен в 1-ю линию терапии бевацизумаб. В частном клиническом случае результаты данных исследований были подтверждены [16].

Безопасность применения афлиберцепта. В клинических исследованиях афлиберцепта наиболее часто отмечались следующие нежелательные явления: тошнота, диарея, астения, стоматит, артериальная гипертензия, протеинурия, нейтропения, головная боль [16, 18]. Токсичность афлиберцепта дополнительно изучалась в исследованиях ASQoP и AFEQT, была показана хорошая переносимость режима FOLFIRI + афлиберцепт [19].

Регорафениб – антиангиогенный препарат, ингибирующий тирозинкиназы VEGFR (VEGF-рецептора) II и III типа, рецептор к фактору роста, выделенному из тромбоцитов (PDGFR), Raf-киназу и c-kit, что приводит к угнетению ангиогенеза и прекращению пролиферации клеток опухоли [20].

По результатам клинического исследования CORRECT, включившего 2 группы больных метастатическим КРР, резистентных к стандартным схемам химиотерапии (прогрессирование заболевания отмечалось на фоне использования фторпиримидинов, оксалиплатина, иринотекана, цетуксимаба/панитумумаба при диком типе гена *KRAS*, бевацизумаба), было выявлено, что регорафениб по сравнению с плацебо продемонстрировал значительное увеличение общей выживаемости, медианы времени до прогрессирования и объективного эффекта вне зависимости от предшествующей терапии (схемы и числа линий) [21]. Не отмечалось различий в полученных результатах и в зависимости от наличия мутации в гене *KRAS*. Медиана общей выживаемости была достоверно выше в группе регорафениба по сравнению с плацебо – 6,4 мес против 5 мес ($p = 0,0052$).

Полученные результаты были подтверждены также в клиническом исследовании CONCUR – медиана выживаемости в группе регорафениба (8,8 мес) статистически значимо превысила таковую в группе плацебо (6,3 мес), отмечалось улучшение показателей выживаемости без прогрессирования и частоты контроля над заболеванием [22].

Безопасность применения регорафениба. При применении регорафениба наиболее часто наблюдались

следующие нежелательные явления: ладонно-подошвенный синдром, сыпь/шелушение кожи, слабость, снижение аппетита, артериальная гипертензия, диарея, гипербилирубинемия, инфекционные процессы (например, воспаление слизистой оболочки полости рта) [21, 22]. В целом отмечалось, что профиль безопасности регорафениба схож с профилями безопасности других препаратов данного класса [20].

Ингибиторы VEGF, не зарегистрированные для лечения КРР

В России зарегистрированы также некоторые препараты, активность которых изучалась в клинических исследованиях, но в терапии КРР они либо не нашли применения, либо нашли ограниченное применение.

Сунитиниб – ангиогенный препарат, ингибирующий ряд рецепторов: VEGFR, PDGFR (рецептор тромбоцитарного фактора роста), c-kit (рецепторы фактора стволовых клеток), а также Fms-подобную тирозинкиназу и др. [23].

В исследовании II фазы при добавлении к режиму FOLFOX-4 сунитиниба у больных метастатическим КРР, прогрессирующим на фоне стандартного лечения, не было выявлено значимого усиления объективного эффекта по сравнению с бевацизумабом [24]. По результатам клинического исследования III фазы добавление сунитиниба к режиму терапии FOLFIRI по сравнению с плацебо не привело к улучшению эффективности стандартной химиотерапии [25]. В исследовании стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта отмечены увеличение времени до прогрессирования по сравнению с группой плацебо, а также стабилизация заболевания [26].

Безопасность применения сунитиниба. В исследованиях отмечалась низкая токсичность сунитиниба [24, 25].

Сорафениб – мультикиназный ингибитор неоангиогенеза, ингибирующий Raf-киназу, VEGFR II и III типа, PDGFR и c-kit [27].

В исследовании II фазы RESPECT было продемонстрировано, что добавление сорафениба к режиму FOLFOX-6 по сравнению с плацебо не приводит к улучшению эффективности химиотерапии 1-й линии [28]. Добавление сорафениба даже снижало показатель общей выживаемости больных, ранее принимавших бевацизумаб [15].

Рамуцирумаб – препарат человеческих моноклональных антител к рецептору VEGFR2 [29], одобренный в США в том числе для лечения КРР.

В клиническом исследовании RAISE оценивали эффективность режимов терапии по схемам FOLFIRI + рамуцирумаб и FOLFIRI + плацебо во 2-й линии лечения больных метастатическим КРР. Отмечалось, что медиана общей выживаемости в группе с добавлением рамуцирумаба к FOLFIRI была достоверно выше, частота общих ответов статистически значимо не отличалась от таковой в группе FOLFIRI + плацебо [30].

Безопасность применения рамуцирумаба. Нежелательные явления, которые отмечались в клиническом исследовании и, вероятно, были связаны с рамуцирумабом, включали нейтропению, артериальную гипертензию, диарею, слабость [30].

Эффективность и безопасность антиангиогенных препаратов, проходящих клинические исследования

На данный момент ряд препаратов, ингибирующих ангиогенез, проходят клинические исследования.

Робатумумаб — антагонист IGF-1R, ингибирующий рецепторы VEGF опухоли и тем самым опосредованно тормозящий ангиогенез.

В рандомизированном исследовании II фазы изучали применение робатумумаба у больных КРР, рефрактерных к стандартной химиотерапии [31]. Исследование проводили в 2 периода (П1 и П2). Пациенты были рандомизированы в отношении 3: 1 в лечебные группы R/R и C/R, которые получали соответственно 1 цикл робатумумаба в дозе 0,3 мг/кг массы тела либо ≥ 1 циклов химиотерапии 2-й линии в П1, а затем в любом из случаев робатумумаб в дозе 10 мг/кг 2 раза в неделю в П2. Первичной конечной точкой была доля пациентов в группе R/R, у которых среднее снижение от исходного значения (на момент начала исследования) стандартизированного уровня накопления фтордезоксиглюкозы по данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, было $>20\%$ через 12–14 дней после приема препарата в П2. Вторичные конечные точки включали критерии оценки ответа при солидных опухолях (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, RECIST), которые определяли ответ опухоли на лечение и фармакодинамические показатели целевого участия. Среди 41 пациента, у которых оценивали первичную конечную точку, у 7 (17 %; 95 % доверительный интервал (ДИ) 7–32) значение стандартизированного уровня накопления фтордезоксиглюкозы было $>20\%$. У 50 пациентов, которых лечили робатумумабом, оценивали ответ опухоли по RECIST; среди них у 6 (12 %) заболевание стабилизировалось на ≥ 7 недель в П2. Наиболее частыми нежелательными явлениями были усталость/астения, тошнота, анорексия и желудочно-кишечные расстройства. Несколько пациентов с устойчивым к химиотерапии КРР продемонстрировали пользу от приема робатумумаба.

MNRP1685A обладает потенциальной противоопухолевой активностью за счет предотвращения соединения рецепторов NRP1 и VEGF-2, потенциально ингибирует VEGF-сигнальный путь и ангиогенез.

В исследовании I фазы пациентам с солидными опухолями на поздней стадии вводили MNRP1685A внутривенно каждые 3 нед, используя схему повышения дозы 3 + 3 в 7 когортах. У 24 (69 %) из 35 пациентов отмечались нежелательные явления, связанные с инфузией препарата в день введения MNRP1685A.

При предварительном введении дексаметазона инфузии MNRP1685A хорошо переносились, при этом основными симптомами при введении препарата были зуд и сыпь. Вне дня инфузии наиболее частыми (≥ 2 случаев) нежелательными явлениями, связанными с приемом препарата, были слабость (17 %), зуд (9 %), миалгия (6 %), тромбоцитопения (6 %) (все нежелательные явления были I–II степени). Связанные с приемом MNRP1685A нежелательные явления \geq III степени тяжести были представлены 1 случаем дозозависимого кровотечения III степени тяжести в верхних отделах желудочно-кишечного тракта и 1 случаем тромбоцитопении III степени тяжести [32].

В исследовании Ib фазы пациентам с рефрактерными к лечению солидными опухолями вводили возрастающие дозы MNRP1685A (7,5; 15; 24 и 36 мг/кг массы тела) совместно с бевацизумабом в дозе 15 мг/кг каждые 3 нед в группе А ($n = 14$). Группа В ($n = 10$) получала MNRP1685A в дозах 12 и 16 мг/кг совместно с бевацизумабом 10 мг/кг (каждые 2 нед) и паклитаксолом 90 мг/м² поверхности тела (1 раз в неделю 3 из 4 нед). Задачей исследования было определение безопасности, фармакокинетики, фармакодинамики и максимально переносимой дозы MNRP1685A. Инфузионные реакции (88 % случаев) и транзиторная тромбоцитопения (67 %) представляют собой наиболее частые нежелательные явления, связанные с приемом MNRP1685A. Связанная с приемом препарата протеинурия II–III степени тяжести проявилась у 13 (54 %) пациентов. Также у $>20\%$ пациентов отмечались нейтропения, алоpecia, дисфония, слабость и тошнота. При этом нейтропения обнаружилась только в группе В. Нежелательные явления \geq III степени тяжести, связанные с приемом исследуемого препарата, у ≥ 3 пациентов включали нейтропению (группа В), протеинурию и тромбоцитопению. Были выявлены 2 подтвержденных и 2 неподтвержденных частичных ответа на лечение [33].

Профили безопасности всех исследуемых препаратов соответствовали таковым для каждого отдельно взятого вещества, но высокий уровень протеинурии по сравнению с ожидаемым сделал нецелесообразным дальнейшее исследование комбинации MNRP1685A с бевацизумабом. Хотя, по некоторым данным, MNRP1685A в сочетании с анти-VEGF-терапией, вероятно, может усиливать антиангиогенный эффект последней.

IMC-18F1 (икрукумаб) избирательно блокирует VEGFR-1.

В исследовании I фазы изучали применение икрукумаба в лечении пациентов с солидными злокачественными опухолями поздней стадии. Пациентам вводили внутривенно икрукумаб 1 раз в неделю по 2, 3, 6 и 12 мг/кг массы тела, 1 раз в 2 нед 15 мг/кг (группы 1–5), 1 раз в 3 нед 20 мг/кг (группа 6). Пациенты получали икрукумаб до обнаружения признаков прогрессирования заболевания или других критериев исключения. В исследовании участвовали 26 пациентов.

Икрукумаб был безопасен и не имел дозозависимой токсичности при введении 1 раз в неделю в дозе 2–12 мг/кг и при введении 1 раз в 2 нед в дозе 15 мг/кг. Наиболее частыми нежелательными явлениями в данных группах были усталость, тошнота, периферический отек, анемия, одышка и рвота. Два случая развития дозозависимой токсичности (анемия и гипонатриемия) наблюдались в группе 6, после чего набор в данную группу был остановлен. Ни один пациент не продемонстрировал иммуногенной реакции. В целом икрукумаб показал нелинейную фармакокинетику в дозах >6 мг/кг. Шесть (23,1 %) пациентов достигли стабилизации заболевания со средней продолжительностью 11,1 (10,3–18,7) нед [34].

В рандомизированном исследовании фазы II изучали эффективность комбинации модифицированного режима FOLFOX-6 с рамуцирумабом или икрукумабом в качестве терапии 2-й линии у больных метастатическим КРР после прогрессирования заболевания на фоне иринотекансодержащих режимов химиотерапии. Пациенты были рандомизированы в группы, в которых принимали только модифицированную терапию по схеме FOLFOX-6 (mFOLFOX-6) или mFOLFOX-6 в комбинации с рамуцирумабом в дозе 8 мг/кг внутривенно или терапию по схеме mFOLFOX-6 в комбинации с икрукумабом в дозе 15 мг/кг внутривенно 1 раз в 2 нед. Рандомизация была стратифицирована по предшествующей терапии бевацизумабом. Первичной конечной точкой была выживаемость без прогрессирования заболевания, вторичные конечные точки включали общую выживаемость, реакцию опухоли на лечение, безопасность и фармакокинетику. Были рандомизированы 158 пациентов, но терапию получили только 153 (49 пациентов в группе mFOLFOX-6, 52 пациента в группе рамуцирумаб + mFOLFOX-6, 52 пациента в группе икрукумаб + mFOLFOX-6). Медиана выживаемости без прогрессирования заболевания составила 18,4 нед при терапии по схеме mFOLFOX-6, 21,4 нед при терапии по схеме рамуцирумаб + mFOLFOX-6 и 15,9 нед при терапии по схеме икрукумаб + mFOLFOX-6. Средняя выживаемость составила 53,6 нед в группе mFOLFOX-6, 41,7 нед в группе рамуцирумаб + mFOLFOX-6 и 42 нед в группе икрукумаб + mFOLFOX-6. Наиболее частыми побочными эффектами в группе рамуцирумаб + mFOLFOX-6 были усталость, тошнота и периферическая сенсорная невропатия. Наиболее частыми нежелательными явлениями в группе икрукумаб + mFOLFOX-6 были усталость, диарея и периферическая сенсорная нейропатия. Таким образом, в исследовании данной популяции комбинированная терапия по схеме mFOLFOX-6 + рамуцирумаб или икрукумаб не вызвала улучшения в показателях выживаемости без прогрессирования [35].

Требананиб – антиангиогенный препарат, белок, нейтрализующий взаимодействие ангиопоэтина-1 и ангиопоэтина-2 с Tie2-рецепторами.

В исследовании II фазы 144 пациента с прогрессирующим метастатическим КРР в течение 6 мес после 1-й линии химиотерапии были рандомизированы (группы А/В, $n = 95/49$ соответственно) для добавления требананиба или плацебо. Медиана выживаемости без прогрессирования заболевания в группах А и В составила 3,5 и 5,2 мес соответственно (отношение рисков (ОР) 1,23; 95 % ДИ 0,81–1,86; $p = 0,33$), а медиана общей выживаемости – 11,9 и 8,8 мес (ОР 0,90; 95 % ДИ 0,53–1,54; $p = 0,70$). Частота объективных ответов составила 14 и 0 % в группах А и В соответственно [36]. В исследовании не была достигнута основная конечная цель – различия в выживаемости без прогрессирования не были достоверны. При этом отмечалась приемлемая токсичность комбинации режима FOLFIRI с требананибом.

RO5520985 – препарат биспецифичных антител к ANG-2 и VEGF-A.

В двойном слепом рандомизированном исследовании II фазы применения вануцизумаба совместно с терапией FOLFOX в сравнении с терапией по схеме бевацизумаб + FOLFOX у больных метастатическим КРР, ранее не получавших лечение, были рандомизированы 192 пациента. Все больные получали модифицированную терапию FOLFOX-6 (mFOLFOX-6) и затем были рандомизированы в отношении 1: 1. Пациенты 1-й группы получали вануцизумаб внутривенно 1 раз в 2 нед, пациенты 2-й группы – бевацизумаб 1 раз в 2 нед. Первичной конечной точкой исследования была оценка выживаемости без прогрессирования заболевания. Ключевыми критериями отбора были пациенты с неоперабельным метастатическим КРР, не подвергавшиеся до этого лечению, с нормальными функциями органов, а также без острой хирургической патологии в течение последних 6 мес. Были рандомизированы 192 пациента (группы А/В, $n = 95/97$ соответственно) в 39 центрах 7 стран. Средний период наблюдения составлял 17,6 (2,8–20,7) мес. В популяции исходно рандомизированных пациентов ($n = 189$; группы А/В, $n = 94/95$ соответственно) медиана выживаемости без прогрессирования заболевания в группах А и В составила 11,3 и 11 мес соответственно (стратифицированное ОР 1,00; 95 % ДИ 0,64–1,58; $p = 0,985$), показатель объективного ответа – 52,1 и 57,9 %. Частота развития нежелательных явлений \geq III степени была сопоставимой: 83,9 и 82,1 % в группах А и В соответственно. Нежелательные явления включали гипертонию (37,6 и 18,9 % в группах А и В соответственно), кровотечения (2,2 и 1,1 %), тромбоэмболические осложнения (венозные – 6,5 и 2,1 %, артериальные – 1,1 и 3,2 %) и желудочно-кишечные перфорации, включая желудочно-кишечную фистулу и абсцесс брюшной полости (10,6 и 8,4 %). Таким образом, комбинация вануцизумаба с терапией по схеме FOLFOX не улучшала показатель выживаемости без прогрессирования заболевания и была связана с большим риском гипертонии по сравнению с группой бевацизумаб + mFOLFOX-6.

Выводы

Таким образом, ингибиторы VEGF — одна из основных групп таргетных препаратов для лечения больных метастатическим КРР, применение которых возможно вне за-

висимости от молекулярно-генетических особенностей опухоли. Кроме того, данная группа препаратов имеет наибольшее число агентов, зарегистрированных для лечения рака толстой кишки, и продолжает активно развиваться.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Федянин М., Трякин А., Тюляндин С. Таргетные препараты в терапии рака толстой кишки. Эффективная фармакотерапия 2012;(36):30–7. [Fedyanin M., Tryakin A., Tyulyandin S. Targeted drugs in the treatment of colon cancer. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy* 2012;(36):30–7. (In Russ.)].
2. Кузнецова О., Хадашева З., Смирнова И. Ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов и тирозинкиназных рецепторов как направление антиангиогенной терапии опухолей. Вестник Чеченского государственного университета 2016;(4):60–6. [Kuznetsova O., Khadasheva Z., Smirnova I. Inhibitors of vascular endothelial growth factor and tyrosine kinase receptors in antiangiogenic therapy of tumors. *Vestnik Chechenskogo gosudarstvennogo universiteta = Bulletin of the Chechen State University* 2016;(4):60–6. (In Russ.)].
3. Якушева Т.А., Когония Л., Федотов А. и др. Авастин в лечении метастатического колоректального рака. Российский биотерапевтический журнал 2010;9(4):35–8. [Yakusheva T.A., Kogoniya L., Fedotov A. et al. Avastin in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian biotherapeutic journal* 2010;9(4):35–8. (In Russ.)].
4. Трякин А.А. Таргетная терапия колоректального рака, рака желудка и поджелудочной железы. Практическая онкология 2010;11(3):143. [Tryakin A.A. Targeted therapy for colorectal cancer, gastric, and pancreatic cancer. *Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology* 2010;11(3):143. (In Russ.)].
5. Переводчикова Н. Таргетные препараты и их место в современной терапии опухолевых заболеваний. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика 2009;2(4):367–73. [Perevodchikova N. Targeted drugs and their role in cancer treatment. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamentalnye issledovaniya i klinicheskaya praktika = Clinical Oncohematology. Fundamental Research and Clinical Practice* 2009;2(4):367–73. (In Russ.)].
6. 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;26(2):183–9. PMID: 18182660. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.8099.
7. Saltz L., Clarke S., Diaz-Rubio E. et al. Bevacizumab (Bev) in combination with XELOX or FOLFOX4: updated efficacy results from XELOX-1/NO16966, a randomized phase III trial in first-line metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(18 Suppl): 4028.
8. De Gramont A., Van Cutsem E., Schmoll H.-J. et al. Bevacizumab plus oxaliplatin-based chemotherapy as adjuvant treatment for colon cancer (AVANT): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012;13(12):1225–33. PMID: 23168362. DOI: 10.1016/S1470–2045(12)70509-0.
9. Allegra C.J., Yothers G., O'Connell M.J. et al. Phase III trial assessing bevacizumab in stages II and III carcinoma of the colon: results of NSABP protocol C-08. *J Clin Oncol* 2011;29(1):11–6. PMID: 20940184. DOI: 10.1200/JCO.2010.30.0855.
10. 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. PMID: 23168366. DOI: 10.1016/S1470–2045(12)70477-1.
11. Simkens L.H., van Tinteren H., May A. et al. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO3): a phase 3 randomised controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group. *Lancet* 2015; 385(9980):1843–52. PMID: 25862517. DOI: 10.1016/S0140–6736(14)62004-3.
12. Феоктистова П., Загинайко А., Карасева В. и др. Таргетная терапия метастатического колоректального рака. Здравоохранение Югры: опыт и инновации 2016;(специальный выпуск):76–84. [Feoktistova P., Zaginayko A., Karaseva V. et al. Targeted therapy for metastatic colorectal cancer. *Zdravookhranenie Yugry: opyt i innovatsii = Health Care in Ugra: Experience and Innovation* 2016;(special issue): 76–84. (In Russ.)].
13. Смагулова К. Оценка качества жизни при лечении метастатического рака толстой и прямой кишки. Успехи современной науки 2017;1(6):81–3. [Smagulova K. Assessing the quality of life during therapy for metastatic colorectal cancer. *Uspekhi sovremennoy nauki = Modern Science Success* 2017;1(6):81–3. (In Russ.)].
14. Yamaguchi K., Taniguchi H., Komori A. et al. A single-arm phase II trial of combined chemotherapy with S-1, oral leucovorin, and bevacizumab in heavily pre-treated patients with metastatic colorectal cancer. *BMC Cancer* 2015;(15):601. DOI: 10.1186/s12885-015-1606-1.
15. Воронцова К., Черноглазова Е., Вышинская Г. Таргетные препараты во второй линии противоопухолевой терапии диссеминированного колоректального рака. Медицинский совет 2015;(8):91–2. [Vorontsova K., Chernoglazova E., Vyshinskaya G. Targeted drugs in second-line therapy for disseminated colorectal cancer. *Meditsinskiy sovet = Medical Council* 2015;(8):91–2. (In Russ.)].
16. Лихова Е.А., Юкальчук Д., Пономаренко Д. и др. Клинический опыт применения препарата афлиберцепт во второй линии терапии метастатического колоректального рака. Эффективная фармакотерапия 2017;(20):38–40. [Likhova E.A., Yukalchuk D., Ponomarenko D. et al. Clinical experience with aflibercept in second-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy* 2017;(20):38–40. (In Russ.)].
17. Tang P.A., Moore M.J. Aflibercept in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer: latest findings and interpretations. *Therap Adv Gastroenterol* 2013;6(6):459–73. DOI: 10.1177/1756283X13502637.
18. Tabernero J., Van Cutsem E., Lakomy R. et al. Aflibercept versus placebo in combination with fluorouracil, leucovorin and irinotecan in the treatment of previously treated metastatic colorectal cancer: prespecified subgroup analyses from the VELOUR trial. *Eur J Cancer* 2014;50(2):320–31. DOI: 10.1016/j.ejca.2013.09.013.
19. Bordonaro R., Frassinetti G.L., Ciuffreda L. et al. Ziv-aflibercept (Z) in combination with FOLFIRI for second-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): Interim safety

- data from the global Afibercept Safety and Quality-of-Life Program (ASQoP and AFEQT) in patients age 65 or older. *J Clin Oncol* 2015;32(suppl): 545. DOI: 10.1200/jco.2014.32.3_suppl.545.
20. Секачева М.И. Регорафениб: новый препарат для лечения метастатического колоректального рака. Злокачественные опухоли 2016;2(18):72–80. [Sekacheva M.I. Regorafenib: a new drug for treatment of metastatic colorectal cancer. *Zlokachestvennyye opukholi = Malignant Tumors* 2016;2(18):72–80. (In Russ.)].
 21. Grothey A., Van Cutsem E., Sobrero A. et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013;381(9863): 303–12. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61900-X.
 22. Li J., Qin S., Xu R. et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(6):619–29. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70156-7.
 23. Chow L.Q., Eckhardt S.G. Sunitinib: from rational design to clinical efficacy. *J Clin Oncol* 2007;25(7):884–96. PMID: 17327610. DOI: 10.1200/JCO.2006.06.3602.
 24. Saltz L.B., Rosen L.S., Marshall J.L. et al. Phase II trial of sunitinib in patients with metastatic colorectal cancer after failure of standard therapy. *J Clin Oncol* 2007;25(30):4793–9. PMID: 17947727. DOI: 10.1200/JCO.2007.12.8637.
 25. Carrato A., Swieboda-Sadlej A., Staszewska-Skurczynska M. et al. Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus either sunitinib or placebo in metastatic colorectal cancer: a randomized, phase III trial. *J Clin Oncol* 2013;31(10):1341–7. PMID: 23358972. DOI: 10.1200/JCO.2012.45.1930.
 26. George S., Blay J., Casali P. et al. Clinical evaluation of continuous daily dosing of sunitinib malate in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after imatinib failure. *Eur J Cancer* 2009;45(11):1959–68. PMID: 19282169. DOI: 10.1016/j.ejca.2009.02.011.
 27. Wilhelm S., Carter C., Lynch M. et al. Discovery and development of sorafenib: a multikinase inhibitor for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov* 2006;5(10):835–44. PMID: 17016424. DOI: 10.1038/nrd2130.
 28. Tabernero J., Garcia-Carbonero R., Cassidy J. et al. Sorafenib in combination with oxaliplatin, leucovorin, and fluorouracil (modified FOLFOX6) as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the RESPECT trial. *Clin Cancer Res* 2013;19(9):2541–50. PMID: 23532888. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0107.
 29. Krupitskaya Y., Wakelee H.A. Ramucirumab, a fully human mAb to the transmembrane signaling tyrosine kinase VEGFR-2 for the potential treatment of cancer. *Curr Opin Investig Drugs* 2009;10(6):597–605. PMID: 19513949.
 30. Tabernero J., Yoshino T., Cohn A.L. et al. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16(5):499–508. PMID: 25877855. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70127-0.
 31. Lin E.H., Lenz H.J., Saleh M.N. et al. A randomized, phase II study of the anti-insulin-like growth factor receptor type 1 (IGF-1R) monoclonal antibody robotumumab (SCH 717454) in patients with advanced colorectal cancer. *Cancer* 2014;3(4):988–97. PMID: 24905030. DOI: 10.1002/cam4.263.
 32. Weekes C.D., Beeram M., Tolcher A.W. et al. A phase I study of the human monoclonal anti-NRP1 antibody MNRP1685A in patients with advanced solid tumors. *Invest New Drugs* 2014;32(4):653–60. PMID: 24604265. DOI: 10.1007/s10637-014-0071-z.
 33. Patnaik A., LoRusso P.M., Messersmith W.A. et al. A phase Ib study evaluating MNRP1685A, a fully human anti-NRP1 monoclonal antibody, in combination with bevacizumab and paclitaxel in patients with advanced solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014;73(5):951–60. PMID: 24633809. DOI: 10.1007/s00280-014-2426-8.
 34. LoRusso P.M., Krishnamurthi S., Youssoufian H. et al. Icrucumab, a fully human monoclonal antibody against the vascular endothelial growth factor receptor-1, in the treatment of patients with advanced solid malignancies: a Phase I study. *Invest New Drugs* 2014;32(2):303–11. PMID: 23903897. DOI: 10.1007/s10637-013-9998-8.
 35. Moore M., Gill S., Asmis T. et al. Randomized phase II study of modified FOLFOX-6 in combination with ramucirumab or icrucumab as second-line therapy in patients with metastatic colorectal cancer after disease progression on first-line irinotecan-based therapy. *Ann Oncol* 2016;27(12):2216–24. PMID: 27733377. DOI: 10.1093/annonc/mdw412.
 36. Peeters M., Strickland A., Lichinitser M. et al. A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study of trebananib (AMG 386) in combination with FOLFIRI in patients with previously treated metastatic colorectal carcinoma. *Br J Cancer* 2013;108(3):503–11. PMID: 23361051. DOI: 10.1038/bjc.2012.594.

Вклад авторов

М.В. Забелин: написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;
С.С. Гордеев: разработка плана статьи, научное редактирование;
Л.О. Петров: обзор публикаций по теме статьи;
А.А. Костин: обзор публикаций по теме статьи;
С.Е. Варламова: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

M.V. Zabelin: article writing, reviewing of publications of the article's theme;
S.S. Gordeev: developing the article's plan, scientific editing;
L.O. Petrov: reviewing of publications of the article's theme;
A.A. Kostin: reviewing of publications of the article's theme;
S.E. Varlamova: reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов

А.А. Костин: <https://orcid.org/0000-0002-0792-6012>

ORCID of authors

A.A. Kostin: <https://orcid.org/0000-0002-0792-6012>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Статья поступила: 12.12.2017. **Принята к публикации:** 13.02.2018

Article received: 12.12.2017. **Accepted for publication:** 13.02.2018