

Афлиберцепт и его применение в лечении злокачественных новообразований

В.А. Иванов¹, С.С. Гордеев²

¹Отделение радиотерапии онкорadiологического центра «ПЭТ-Технологии Подольск»; Россия, 142110 Подольск, ул. 50 лет ВЛКСМ, 26;

²отделение онкологическое хирургических методов лечения №3 (колопроктологии) НИИ клинической онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина»; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Валерий Анатольевич Иванов dr.valeryivanov@gmail.com

Таргетная терапия колоректального рака представлена в основном анти-VEGF- и анти-EGFR-антителами. Назначение 1-й линии терапии метастатического колоректального рака зависит от исходного состояния пациента, степени генерализации опухолевого процесса и мутационного статуса опухоли, и, несмотря на широкий спектр вариабельности перечисленных факторов, выбор онколога колеблется между назначением стандартных платиносодержащих режимов химиотерапии и назначением таких же химиопрепаратов с бевацизумабом или цетуксимабом. Прогрессирование после 1-й линии лечения ставит онколога перед более сложным выбором, так как в данной ситуации спектр назначаемых таргетных или иммунопрепаратов расширяется, а данных доказательной медицины может не хватать. В статье пойдет речь о препарате 2-й линии химиотерапии колоректального рака афлиберцепте, его эффективности, показаниях к применению и перспективах.

Ключевые слова: колоректальный рак, метастатический колоректальный рак, таргетная терапия, афлиберцепт

Для цитирования: Иванов В.А., Гордеев С.С. Афлиберцепт и его применение в лечении злокачественных новообразований. Тазовая хирургия и онкология 2021;11(3–4):35–9. DOI: 10.17650/2686-9594-2021-11-3-4-35-39.

Aflibercept as a treatment for malignant tumors

V.A. Ivanov¹, S.S. Gordeev²

¹Department of Radiotherapy, Oncoradiological Center "PET-Technology Podolsk"; 26 50 let VLKSM St., Podolsk 142110, Russia;

²Department of Surgical Oncology No. 3 (Coloproctology), Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Contacts: Valeriy Anatolyevich Ivanov dr.valeryivanov@gmail.com

Targeted therapy for colorectal cancer usually includes anti-VEGF and anti-EGFR antibodies. The initiation of first-line therapy for metastatic colorectal cancer depends on the baseline patient's characteristics, tumor spread, and its mutational status. Despite the wide range of possible combinations of these factors, an oncologist should choose between standard platinum-based chemotherapy regimens and combination of similar chemotherapeutic agents with bevacizumab or cetuximab. Disease progression after first-line therapy poses a dilemma to an oncologist, since the range of potentially beneficial targeted drugs or immunotherapeutic agents is much wider along with the lack of sufficient evidence. This article focuses on the efficacy of aflibercept as a second-line treatment for colorectal cancer, indications for its use, and outlooks.

Key words: colorectal cancer, metastatic colorectal cancer, targeted therapy, aflibercept

For citation: Ivanov V.A., Gordeev S.S. Aflibercept as a treatment for malignant tumors. Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology 2021;11(3–4):35–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/2686-9594-2021-11-3-4-35-39.

Введение

Если не учитывать гормональную терапию злокачественных новообразований, которую можно называть

таргетной по причине ее механизма действия, с 1998 г. после разрешения FDA использовать трастузумаб в качестве препарата для лечения метастатического рака

молочной железы началась новая эра в онкологии — эра таргетной терапии. В начале XX века в качестве лекарственных препаратов был принят целый ряд таргетных средств: иматиниб в 2001 г., gefitinib в 2002 г., бевацизумаб в 2004 г., цетуксимаб в 2006 г. Появления новых средств лечения на основании генной инженерии на фоне успеха первой волны не пришлось долго ждать. В данной статье пойдет речь о препарате афлиберцепт: его появлении в качестве лекарственного средства, современных вариантах применения и дальнейших перспективах.

VEGF-рецепторы и афлиберцепт

Для лучшего понимания фармакокинетики препарата целесообразно описать взаимодействие с его мишенями, а именно с рецепторами фактора роста эндотелия.

Фактор роста эндотелия сосудов впервые был описан в 1983 г. на основании выделенных белков из асцитической жидкости мелких грызунов [1]. Было выяснено, что активность данного белка ассоциирована с усилением роста микроциркуляторного русла, а сам белок встречается в опухолевых клетках. Дальнейшие изыскания позволили установить, что у млекопитающих существует 6 подтипов данного белка: VEGF-A, -B, -C, -D, -E и PlGF (плацентарный фактор роста человека) [2, 3], каждый из которых с разной степенью аффинности связывается с одним из 3 рецепторов: VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3 [4]. Каждый из рецепторов состоит из 7 иммуноглобулиноподобных внеклеточных, 1 трансмембранного и 1 внутриклеточного (тирозинкиназного) доменов [5].

Афлиберцепт связывается с внеклеточным доменом 2 VEGFR-1 и внеклеточным доменом 3 VEGFR-2 и блокирует взаимодействие с белками VEGF-A, VEGF-B и PlGF, формируя так называемую VEGF-ловушку, соединяя вместе 2 рецептора факторов роста эндотелия [6], при этом аффинность с рецепторами у афлиберцепта выше, чем у бевацизумаба [5]. Таким образом подавляется неоангиогенез опухоли.

Афлиберцепт в лечении различных злокачественных заболеваний

После исследования I фазы, проведенного A.C. Lockhart и соавт., в которое включили 47 пациентов с различными солидными опухолями, были установлены толерантные дозы препарата и доказана переносимость лечения [7].

Как было упомянуто выше, в исследования I фазы включали пациентов с различными злокачественными новообразованиями. Учитывая приемлемую переносимость терапии, проводились различные научные работы для выявления возможной сферы применения препарата.

Так, в 2011 г. была опубликована работа, в которой J. F. de Groot и соавт. оценивали эффективность афли-

берцепта в лечении глиальных опухолей. В исследование были включены 42 пациента с глиобластомами и 16 пациентов с анапластическими глиомами, которые до прогрессирования получали химиолучевую терапию с темозоломидом и адъювантную химиотерапию темозоломидом. Первичной конечной точкой исследования была выживаемость без прогрессирования после назначения афлиберцепта в дозе 4 мг/кг каждые 2 нед. По результатам исследования 6-месячная выживаемость без прогрессирования достигла 7,7 % в группе пациентов с глиобластомами и 25 % в группе больных с анапластическими глиомами. Коллектив авторов сравнил данные показатели с результатами лечения другими анти-VEGF-агентами и пришел к выводу о недостаточной эффективности препарата в лечении прогрессирующих глиальных опухолей головного мозга [8].

В 2010 г. коллектив авторов во главе с N.B. Leigh опубликовал результаты исследования по изучению эффективности и токсичности монотерапии афлиберцептом у пациентов с резистентными к платиносодержащим режимам и эрлотинибу аденокарциномам легкого. Первичной конечной точкой данного нерандомизированного исследования был клинический ответ на лечение, который достиг 2 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,2–7,2), а медиана до прогрессирования — 2,7 мес [9]. В 2012 г. были опубликованы результаты исследования III фазы, в котором изучалась эффективность афлиберцепта в сочетании с доцетакселом в сравнении с монотерапией доцетакселом у пациентов с прогрессированием немелкоклеточного рака легких после платиносодержащих режимов химиотерапии. Несмотря на достоверное улучшение показателя медианы выживаемости без прогрессирования в группе пациентов, получавших афлиберцепт с доцетакселом до 5,2 мес против 4,1 мес в группе с доцетакселом и плацебо ($p = 0,0035$), статистически достоверной разницы в показателях общей выживаемости достичь не удалось [10].

Возможность применения монотерапии афлиберцептом в лечении прогрессирующего после платиносодержащих режимов уротелиального рака изучалась в работе P. Twardowski и соавт. Конечными точками исследования были объективный ответ на лечение и выживаемость без прогрессирования. В исследовании участвовали 22 пациента, из которых только у 1 наблюдался частичный ответ на лечение (отношение рисков (ОР) 4,5 %; 95 % ДИ 0,1–22,8), медиана выживаемости без прогрессирования достигла 2,79 мес (95 % ДИ 1,74–3,88), на основании чего не были выполнены условия статистической гипотезы. Авторы пришли к выводу об ограниченной эффективности афлиберцепта в монотерапии пациентов с прогрессирующим уротелиальным раком после проведения химиотерапии платиносодержащими препаратами [11].

Афлиберцепт в лечении метастатического колоректального рака

Дальнейшие после А.С. Lockhart и соавт. [7] исследования I фазы проводились на группе пациентов, имевших прогрессирование заболевания после 1-й линии химиотерапии по поводу колоректального рака, в рамках которых также была подтверждена переносимость внутривенного режима введения афлиберцепта в сочетании с режимом FOLFIRI [12, 13].

На основании полученных данных было проведено исследование II фазы: Р.А. Tang и соавт. изучали эффективность монотерапии афлиберцептом в лечении метастатического колоректального рака после как минимум 1 линии паллиативной химиотерапии. В исследовании принимали участие 75 пациентов, из которых 51 ранее получали бевацизумаб и 24 не имели истории взаимодействия с VEGF-ингибиторами. Медиана выживаемости без прогрессирования в группе пациентов, не получавших бевацизумаб, достигла 2 мес (95 % ДИ 1,7–8,6), в группе пациентов, получавших бевацизумаб, – 2,4 мес (95 % ДИ 1,9–3,7). Медиана общей выживаемости достигла 10,4 мес в группе пациентов, не получавших бевацизумаб (95 % ДИ 7,6–15,5 мес) и 8,5 мес (95 % ДИ 6,2–10,6 мес) в группе пациентов, которым ранее вводился бевацизумаб, при этом 10 пациентов завершили лечение в связи с развившейся токсичностью. На основании полученных результатов группа исследователей сделала вывод об умеренной эффективности афлиберцепта в качестве монотерапии у пациентов, получавших ранее бевацизумаб [14].

Суммируя данные проведенных исследований I и II фаз о переносимости лечения афлиберцептом как в монотерапии, так и в сочетании с классическими режимами химиотерапии (FOLFIRI), Е. van Cutsem и соавт. провели рандомизированное мультицентровое исследование III фазы, сравнив терапию метастатического колоректального рака во 2-й линии с применением режима FOLFIRI в сочетании с афлиберцептом (612 пациентов) с FOLFIRI в сочетании с плацебо (614 пациентов). Проведенный анализ данных позволил выявить достоверное увеличение показателя медианы общей выживаемости пациентов, получавших афлиберцепт: 13,5 мес против 12,06 мес в группе пациентов с плацебо (ОР 0,817; 95,34 % ДИ 0,713–0,937; $p = 0,032$), а также медианы безрецидивной выживаемости: 6,9 мес против 4,67 мес соответственно (ОР 0,758; 95 % ДИ 0,661–0,869; $p < 0,0001$). Также удалось выявить достоверное увеличение частоты объективных ответов на лечение до 19,8 % против 11,1 % по сравнению с группой пациентов без афлиберцепта ($p = 0,0001$) [15], на основании чего афлиберцепт был одобрен как препарат 2-й линии в сочетании с режимом FOLFIRI для лечения метастатического колоректального рака при прогрессировании после платиносодержащих режимов химиотерапии. В 2013 г. был опубликован поданализ исследования VELOUR, по результатам кото-

рого эффективность лечения подтверждена независимо от пола, возраста, расовой принадлежности пациентов и расположения первичной опухоли. Интересной особенностью оказалась более высокая эффективность препарата при лечении пациентов с изолированными метастазами в печени (ОР общей выживаемости 0,649 (ДИ 0,492–0,855); $p = 0,008$) [16].

Разумеется, после получения данных об эффективности препарата во 2-й линии лечения метастатического колоректального рака исследования эффективности афлиберцепта в 1-й линии не заставили себя долго ждать. В 2016 г. были опубликованы результаты AFFRIM Study, целью которого было сравнение выживаемости без прогрессирования у пациентов с метастатическим колоректальным раком, получавших системное лечение в режиме FOLFOX6 (117 пациентов) и в режиме FOLFOX6 с афлиберцептом (119 пациентов). По результатам анализа полученной информации достоверной разницы в показателях безрецидивной выживаемости между группами не удалось достичь (8,77 мес против 8,48 мес в группе с афлиберцептом) [17], что не позволяет говорить об эффективности препарата в 1-й линии лечения метастатического колоректального рака.

Обсуждение

На сегодняшний день афлиберцепт в рамках лечения онкологических заболеваний одобрен только в качестве препарата 2-й линии лечения метастатического колоректального рака после прогрессирования на фоне применения платиносодержащих режимов терапии. Что характерно, результаты исследования VELOUR [15] подвергались проверке на общей популяции пациентов: А. Fernández Montes и соавт. на основании наблюдательного исследования подтвердили данные, полученные в исследовании III фазы, и выявили, что развивающаяся артериальная гипертензия (как один из вариантов токсичности лечения) является прогностическим фактором длительной выживаемости без прогрессирования (ОР 2,7; 95 % ДИ 1,3–5,5; $p = 0,001$) [18]. Обсуждая тему токсичности лечения, нельзя не упомянуть исследование, в котором изучались побочные действия лечения афлиберцептом и их влияние на уровень качества жизни: на основании анализа лечения 779 пациентов установлено, что отказ от терапии по причине плохой переносимости регистрировался только у 26,7 % пациентов. Уровень качества жизни (от начала терапии до момента ее окончания) или оставался неизменным, или в некоторых показателях улучшался: к примеру, у пациентов отмечалось достоверное снижение тревожности ($p = 0,05$) [19]. Учитывая выявленное в клиническом исследовании и подтвержденное на основании повседневной практики [20] достоверное увеличение общей и безрецидивной выживаемости у пациентов в данной ситуации и приемлемую переносимость лечения,

появляется необходимость в дальнейшем поиске терапевтических опций применения препарата. И такие работы проводятся: к примеру, в работе R. Vera и соавт. поднимался вопрос об эффективности режима FOLFIRI с афлиберцептом после прогрессирования wtRAS колоректального рака на фоне применения стандартных режимов химиотерапии в сочетании с анти-EGFR-агентами: удалось достичь уровня объективных ответов 33 %, медианы выживаемости без прогрессирования 6,9 мес (95 % ДИ 6,1–7,8) и медианы общей выживаемости 14,5 мес (95 % ДИ 9,7–19,3) [21], что коррелировало с результатами исследования VELOUR. В работе R.D. Hofheinz и соавт. изучалось в том числе влияние мутаций генов RAS на показатели общей и безрецидивной выживаемости при лечении пациентов с применением афлиберцепта: на основании анализа данных 1277 пациентов не выявлено достоверного влияния мутаций в гене RAS на эффективность лечения, равно как и проведение анти-EGFR- и анти-VEGF-терапии в анамнезе [22]. Тем не менее все еще не решен вопрос выбора терапии 2-й линии у пациентов с мутированными генами RAS и прогрессированием на фоне применения платиносодержащих режимов в комбинации с бевацизумабом: продолжать ли применять бевацизумаб в сочетании с FOLFIRI или назначать FOLFIRI с афлиберцептом? Данный вопрос поднимался в работе A. Ottaiano и соавт.: при

анализе данных 74 пациентов с мутированным статусом RAS, которым после прогрессирования на 1-й линии лечения в режиме FOLFOX6 с бевацизумабом назначались или 12 курсов FOLFIRI с бевацизумабом, или FOLFIRI с афлиберцептом, не удалось увидеть статистически достоверных различий в показателях общей выживаемости (однако после 6 мес терапии в группе лечения бевацизумабом отмечалось 65 % выживших, в группе лечения афлиберцептом – 80 %) [23]. Ожидаются дальнейшие результаты данного исследования (ARBITRATION), которые будут весьма интересны.

Заключение

Несмотря на ограниченные показания к применению в онкологии, назначение препарата афлиберцепт достоверно увеличивает показатели общей и безрецидивной выживаемости больных метастатическим колоректальным раком после прогрессирования, что делает его незаменимым инструментом в борьбе за жизнь пациентов. Проводимые и планируемые исследования потенциально позволяют расширить сферы применения афлиберцепта в ежедневной практике онколога, а учитывая высокий потенциал к инаktivации VEGF-рецепторов, нельзя исключить расширение показаний к применению данного лекарственного средства в ближайшем будущем.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Senger D.R., Galli S.J., Dvorak A.M. et al. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science* 1983;219(4587):983–5. DOI: 10.1126/science.6823562.
2. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev* 2004;25(4):581–611.
3. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor as a target for anticancer therapy. *Oncologist* 2004;9(Suppl 1):2–10.
4. List A.F. Vascular endothelial growth factor signaling pathway as an emerging target in hematologic malignancies. *Oncologist* 2001;6(Suppl 5):24–31. DOI: 10.1634/theoncologist.6-suppl_5-24.
5. Chu Q.S. Afibercept (AVE0005): an alternative strategy for inhibiting tumour angiogenesis by vascular endothelial growth factors. *Expert Opin Biol Ther* 2009;9(2):263–71.
6. Holash J., Davis S., Papadopoulos N. et al. VEGF-Trap: a VEGF blocker with potent antitumor effects. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99(17):11393–8. DOI: 10.1073/pnas.172398299.
7. Lockhart A.C., Rothenberg M.L., Dupont J. et al. Phase I study of intravenous vascular endothelial growth factor trap, aflibercept, in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2010;28(2):207–14.
8. De Groot J.F., Lamborn K.R., Chang S.M. et al. Phase II study of aflibercept in recurrent malignant glioma: a North American Brain Tumor Consortium study. *J Clin Oncol* 2011;29(19):2689–95. DOI: 10.1200/JCO.2010.34.1636.
9. Leigh N.B., Raez L.E., Besse B. et al. A multicenter, phase 2 study of vascular endothelial growth factor trap (Aflibercept) in platinum- and erlotinib-resistant adenocarcinoma of the lung. *J Thorac Oncol* 2010;5(7):1054–9.
10. Ramlau R., Gorbunova V., Ciuleanu T.E. et al. Aflibercept and Docetaxel versus Docetaxel alone after platinum failure in patients with advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: a randomized, controlled phase III trial. *J Clin Oncol* 2012;30(29):3640–7.
11. Twardowski P., Stadler W.M., Frankel P. et al. Phase II study of Aflibercept (VEGF-Trap) in patients with recurrent or metastatic urothelial cancer, a California Cancer Consortium Trial. *Urology* 2010;76(4):923–6. DOI: 10.1016/j.urology.2011.12.038.
12. Yamazaki K., Yoshino T., Yamaguchi K. et al. Phase I dose escalation and pharmacokinetics study of intravenous aflibercept plus irinotecan, 5-fluorouracil, and folinic acid (FOLFIRI) in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(4 Suppl):538.
13. Yoshino T., Yamazaki K., Yamaguchi K. et al. A phase I study of intravenous aflibercept with FOLFIRI in Japanese patients with previously treated metastatic colorectal cancer. *Invest New Drugs* 2013;31(4):910–7.
14. Tang P.A., Cohen S.J., Kollmannsberger C. et al. Phase II clinical and pharmacokinetic study of aflibercept in patients with previously treated metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2012;18(21):6023–31.
15. Van Cutsem E., Tabernero J., Lakomy R. et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol* 2012;30(28):3499–506.
16. 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.
17. Folprecht G., Pericay C., Saunders M.P. et al. Oxaliplatin and 5-FU/folinic acid (modified FOLFOX6) with or without aflibercept in first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: the AFFIRM study. *Ann Oncol* 2016;27(7):1273–9.
 18. Fernández Montes A., Martínez Lago N., Covela Rúa M. et al. Efficacy and safety of FOLFIRI/aflibercept in second-line treatment of metastatic colorectal cancer in a real-world population: Prognostic and predictive markers. *Cancer Med* 2019;8(3):882–9. DOI: 10.1002/cam4.1903.
 19. Riechelmann R.P., Srimuninnimit V., Bordonaro R. et al. Aflibercept Plus FOLFIRI for Second-line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: Observations from the Global Aflibercept Safety and Health-Related Quality-of-Life Program (ASQoP). *Clin Colorectal Cancer* 2019;18(3):183–191.e183.
 20. Buchler T., Kiss I., Hornova J. et al. Sequential treatment with bevacizumab and aflibercept for metastatic colorectal cancer in real-world clinical practice. *Target Oncol* 2020;15(2):193–201.
 21. Vera R., Mata E., González E. et al. Is aflibercept an optimal treatment for wt*RAS* mCRC patients after progression to first line containing anti-EGFR? *Int J Colorectal Dis* 2020;35(4):739–46.
 22. Hofheinz R.D., Kröning H., Zahn M.-O. et al. Impact of *RAS* status and prior targeted therapy on the activity of aflibercept plus FOLFIRI in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) in daily practice. Final results of the QoLiTrap prospective non-interventional study. *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl 15):e15570–e15570.
 23. Ottaiano A., Capozzi M., Tafuto S. et al. FOLFIRI-aflibercept vs. FOLFIRI-bevacizumab as second line treatment of *RAS* mutated metastatic colorectal cancer in real practice. *Front Oncol* 2019;9:766.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.С. Гордеев / S.S. Gordeev: <https://orcid.org/0000-0002-9303-8379>

В.А. Иванов / V.A. Ivanov: <https://orcid.org/0000-0003-3028-7578>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 02.11.2021. Принята к публикации: 06.12.2021.

Article submitted: 02.11.2021. Accepted for publication: 06.12.2021.