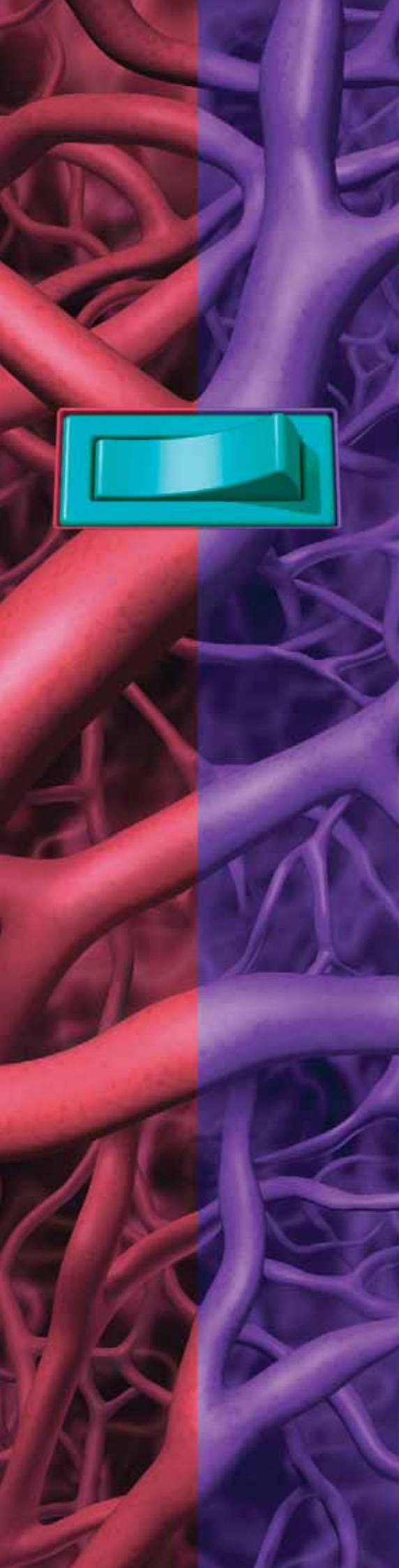




НАУЧНАЯ МОНОГРАФИЯ О ПРЕПАРАТЕ

**Авастин® (бевацизумаб) –
первые моноклональные
антитела к VEGF для
эффективной терапии первой
линии метастатического
колоректального рака**

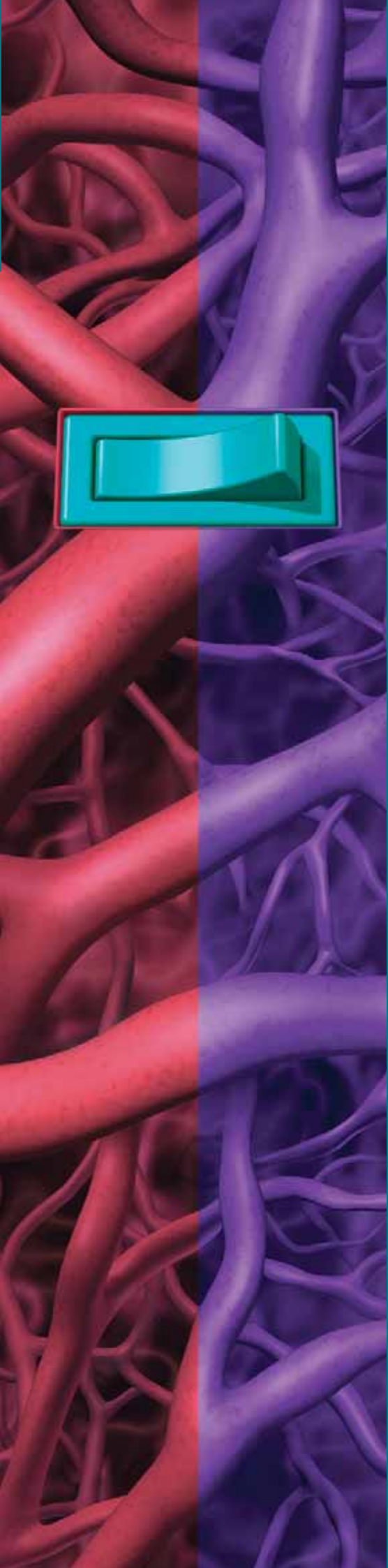




СОДЕРЖАНИЕ

ГЛАВА 1. ВВЕДЕНИЕ: ОБОСНОВАНИЕ АНТИ-VEGF ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВОООБРАЗОВАНИЙ	3
Важнейшая роль опухолевого ангиогенеза	4
VEGF – ключевой медиатор опухолевого ангиогенеза	7
VEGF как мишень терапии	11
ГЛАВА 2. РАЗРАБОТКА АВАСТИНА	15
A4.6.1 – антитела-предшественники Авастина	16
Авастин – гуманизированные моноклональные антитела к VEGF	16
Программа клинической разработки	21
ГЛАВА 3. ПРИМЕНЕНИЕ АВАСТИНА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ	23
Улучшение выживаемости при метастатическом колоректальном раке: комбинация Авастина с иринотеканом	24
Авастин в комбинации с режимом 5-ФУ/ЛВ: сочетанное повышение эффективности	30
Авастин в комбинации с в/в фторпиримидинами (в сочетании с иринотеканом или без него) как эффективный вариант терапии первой линии при метастатическом колоректальном раке	36
ГЛАВА 4. ПРИМЕНЕНИЕ АВАСТИНА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: БЕЗОПАСНОСТЬ И ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ	37
Авастин не усугубляет токсическое действие химиотерапии	38
Характерные для Авастина нежелательные явления и их купирование	38
Заключение	45

ГЛАВА 5. РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ И СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ	47
Показание к клиническому применению	48
Фармакокинетика Авастина	48
Фармакокинетика в особых группах больных	48
Инструкции по введению	49
ГЛАВА 6. БУДУЩИЕ НАПРАВЛЕНИЯ РАЗРАБОТКИ АВАСТИНА ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ	51
Новый стандарт терапии метастатического колоректального рака	52
Продвижение в адъювантную терапию колоректального рака	53
ГЛАВА 7. ПРИМЕНЕНИЕ АВАСТИНА ПРИ ОПУХОЛЯХ ДРУГИХ ТИПОВ	55
Метастатический немелкоклеточный рак легкого	56
Метастатический рак почки	58
Метастатический рак поджелудочной железы	61
Метастатический рак молочной железы	63
Заключение	64
СЛОВАРЬ ТЕРМИНОВ	65
БИБЛИОГРАФИЯ	66



ГЛАВА 1

ВВЕДЕНИЕ: ОБОСНОВАНИЕ АНТИ-VEGF ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

- Ангиогенез – образование новых сосудов – крайне важен для роста и метастазирования опухоли.
- Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) – ключевой медиатор опухолевого ангиогенеза.
- Роль VEGF в физиологическом ангиогенезе ограничена, что делает его идеальной мишенью для лекарственных препаратов, созданных для подавления ангиогенеза в опухоли.



Важнейшая роль опухолевого ангиогенеза

Физиологический ангиогенез

Для постоянного снабжения кислородом и питательными веществами как здоровые, так и опухолевые клетки нуждаются в кровоснабжении

Для постоянного снабжения кислородом и питательными веществами в количестве, достаточном для роста и регенерации тканей, как здоровые, так и опухолевые клетки нуждаются в кровоснабжении. К этому и приспособлена сосудистая сеть, состоящая из артерий, капилляров и вен и устроенная так, что расстояние от любой клетки до ближайшего сосуда не превышает расстояния, на которое способны в достаточном количестве диффундировать питательные вещества.

Ангиогенез – это образование новых кровеносных сосудов из уже существующих. Он представляет собой сложный процесс, который в здоровых тканях строго контролируется стимуляторами или ингибиторами ангиогенеза, в зависимости от потребности данной конкретной области (1–4). Вновь образованный кровеносный сосуд представлен эндотелиальными клетками с центральным просветом, которые окружены снаружи базальной мембраной. В зависимости от потребности органа или ткани, сосудистая сеть часто подвергается перестройке («ремоделированию»), образуя ветви, разрастаясь или, наоборот, обрываясь. В зависимости от типа сосуда, его базовое строение может дополняться перикардами, гладкомышечными клетками и внеклеточным веществом. В итоге образуется высоко организованная сосудистая система, эффективно доставляющая питательные вещества в здоровые ткани. Такой ангиогенез крайне важен для нормального роста и развития плода и ребенка. Однако физиологическая роль ангиогенеза у взрослых ограничивается процессом заживления ран, а у женщины – репродуктивным циклом (5).

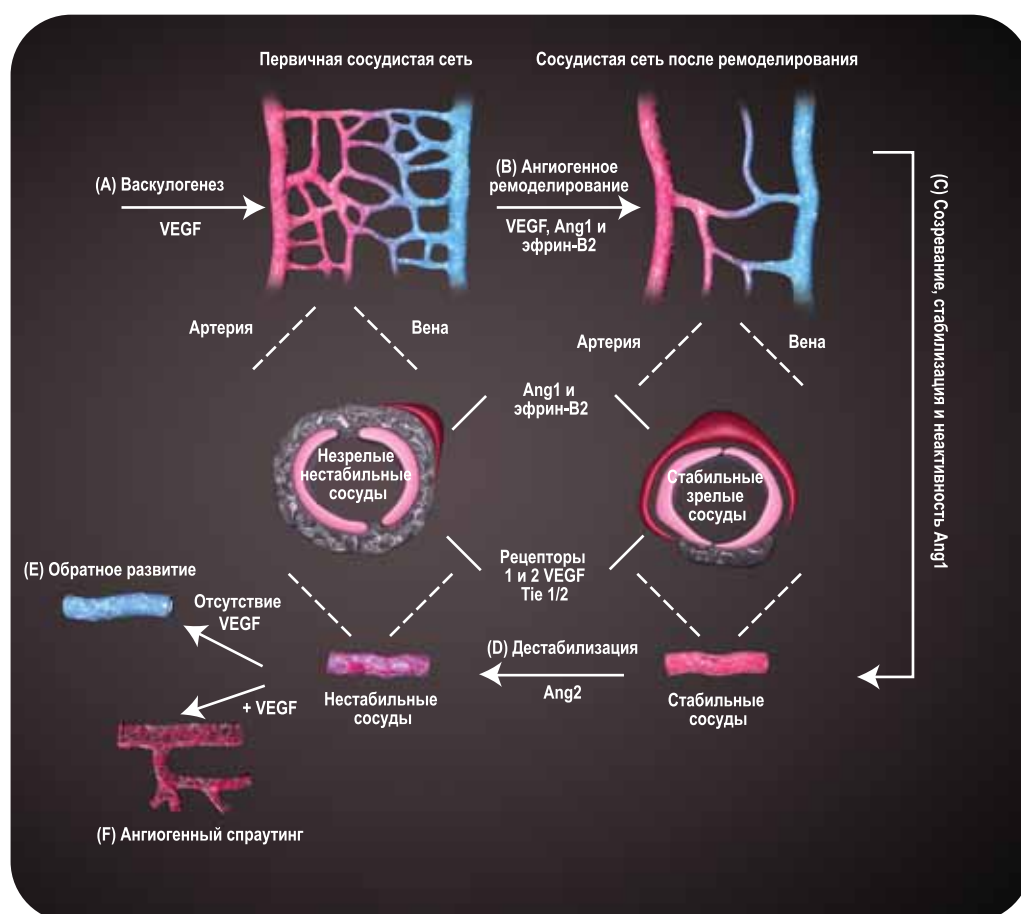


Рисунок 1.1. Роль VEGF в васкулогенезе и ангиогенезе. Воспроизводится с разрешения Yancopoulos et al., 2000 (7)

Ключевым фактором физиологического процесса васкулогенеза и ангиогенеза является фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) (Рисунок 1.1) (2, 6, 7). Кроме того, регуляция ангиогенеза под действием VEGF – это один из главных механизмов, который в нормальных физиологических условиях контролирует степень васкуляризации тканей (5, 8). Как показано на Рисунке 1.1, в регуляции ангиогенеза играют роль и некоторые другие факторы, включая факторы Ang1 и эфрин-B2. Они необходимы для дальнейшей перестройки и созревания новых сосудов (Рисунок 1.1) (2, 7). VEGF также участвует в ангиогенном ремоделировании незрелых сосудов, образующихся в процессе васкулогенеза (2, 5, 8). На этапе постнатального ангиогенеза VEGF действует на незрелые сосуды, индуцируя их боковое ветвление («спраутинг») и предотвращая апоптоз эндотелиальных клеток в данных сосудах (9). В отсутствие VEGF незрелые сосуды подвергаются обратному развитию.

Ключевая роль экспрессии VEGF для нормального развития сосудов в процессе эмбриогенеза подтверждается экспериментами на мышинных эмбрионах. Делеция всего одного из генов VEGF приводит к порокам развития сосудистой системы эмбрионов, сопровождающимся их гибелью (Рисунок 1.2) (10, 11). В отличие от этого, для возникновения летальных пороков развития плода необходима делеция обоих аллелей гена рецептора-2 к VEGF (12, 13). Аномалии развития, формирующиеся в результате делеции VEGF и рецептора-2 к VEGF, включают нарушения дифференцировки «кровяных островков», сосудистого спраутинга, формирования просвета сосуда, образования крупных сосудов и пространственной организации интра- и экстраэмбриональных сосудов (10, 11). Эксперименты по делеции гена VEGF у гетерозиготных (VEGF +/-) и гомозиготных (VEGF -/-) мышей демонстрируют более выраженные нарушения у гомозиготных (VEGF -/-) мышей (11). Это позволяет предполагать, что концентрации VEGF чрезвычайно важны для нормального процесса васкуляризации, независимо от наличия нормального числа рецепторов-2 VEGF.

Ключевым фактором физиологического процесса васкулогенеза и ангиогенеза является фактор роста эндотелия сосудов (VEGF)

Концентрации VEGF чрезвычайно важны для нормального процесса васкуляризации, независимо от наличия нормального числа рецепторов-2 VEGF

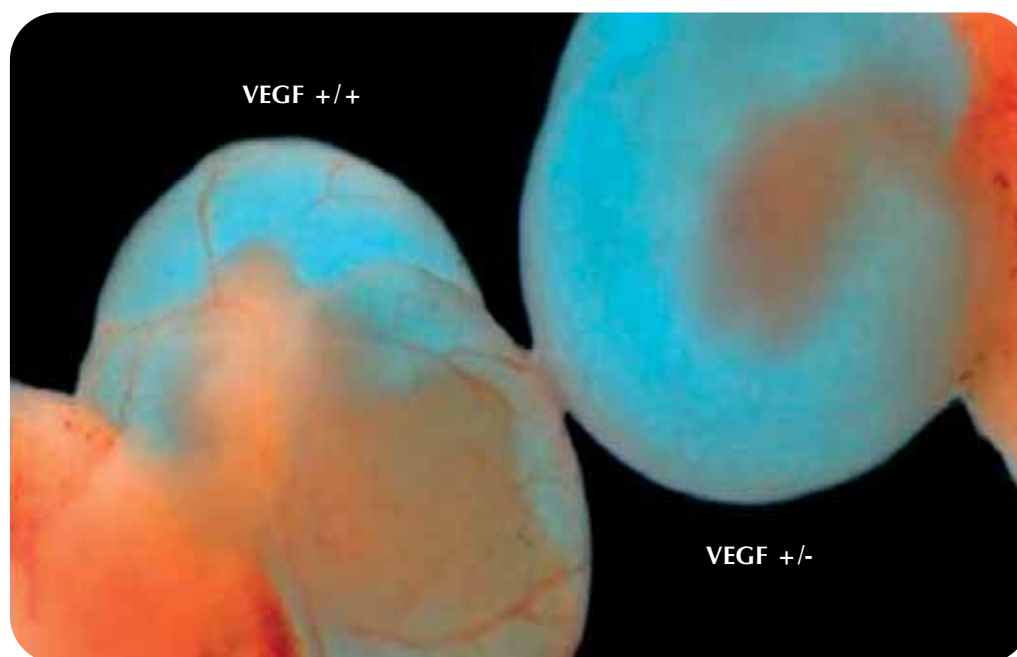


Рисунок 1.2. Утрата одного аллеля гена VEGF вызывает гибель эмбрионов мышей. Воспроизводится с разрешения Ferrara et al., 1996 (10)

Опухолевый ангиогенез

Как и здоровым тканям, солидным опухолям для роста и выживания нужна обильная сосудистая сеть (Рисунок 1.3). Кроме того, способность опухоли к метастазированию сильно зависит от ее собственного кровоснабжения. Следовательно, для злокачественной прогрессии солидных опухолей совершенно необходим патологический ангиогенез.

Для злокачественной прогрессии солидных опухолей совершенно необходим патологический ангиогенез

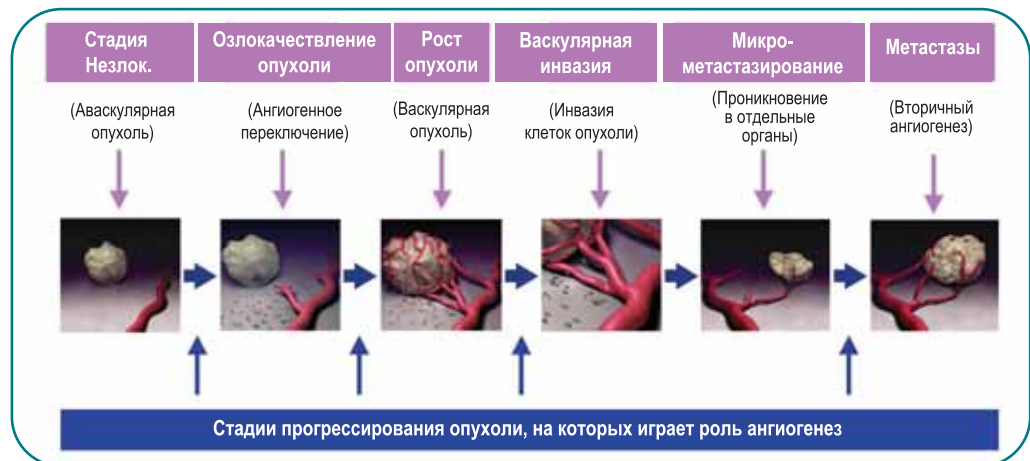


Рисунок 1.3. Ангиогенез важен на протяжении всего процесса развития опухоли (14). Воспроизводится с разрешения по материалам Американского общества клинической онкологии (ASCO)

Для роста опухоли требуется доступ к сосудистой системе организма и развитие своего собственного кровоснабжения (4)

Мелкие опухоли диаметром до 2 мм как бы «дремлют», получая питательные вещества путем простой диффузии. Однако для роста опухоли требуется доступ к сосудистой системе организма и развитие своего собственного кровоснабжения (4). Этому она достигает с помощью процесса, известного как «ангиогенное переключение». Ангиогенное переключение обусловлено дисбалансом между про- и антиангиогенными факторами (5). Поскольку ангиогенное переключение, запускающее опухолевый ангиогенез, вызвано нарушениями в строго контролируемой экспрессии про- и антиангиогенных факторов, то возникающая в результате сосудистая система опухоли отличается от сосудистого русла здоровых тканей как в структурном, так и в функциональном отношении (Рисунок 1.4.):

- сосуды имеют неправильную форму
- они обладают расширенным и неравномерным диаметром
- они отличаются усиленной извитостью
- их стенка имеет повышенную проницаемость, что повышает риск кровотечения
- эндотелиальная выстилка таких сосудов теряет гладкость, имеет многочисленные фенестрации и более проницаема, чем в норме
- эти сосуды не всегда соединяются друг с другом
- сосуды не имеют четкой дифференцировки на венулы, артериолы и капилляры, но имеют признаки всех типов сосудов одновременно
- в эндотелиальных клетках происходит аномальная экспрессия поверхностных клеточных антигенов.

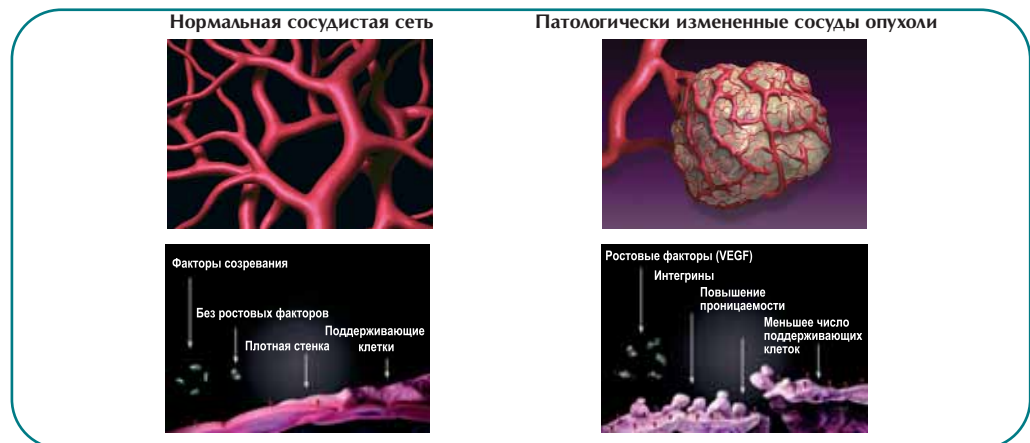


Рисунок 1.4. Сравнение ангиогенеза в здоровых и опухолевых клетках (3, 15)

В результате патологических изменений опухолевого сосудистого русла, питательные вещества к опухолевым клеткам поступают в недостаточно оптимальном количестве. Кровоток в опухолевых сосудах обычно неравномерный. Хаотическая структура сосудов замедляет кровоток, ведя к нарушению функции капилляров (4). Кроме того, из-за постоянно идущего процесса ремоделирования кровеносных сосудов опухоли, их проницаемость сильно варьирует – как в разных участках опухоли, так и в одном и том же месте в разное время (2, 16).

Патологический ангиогенез важен не только для солидных опухолей, но и для гемобластозов (2, 4, 17). Например, у некоторых больных лейкозом и миеломной болезнью значительно усиливается ангиогенез в костном мозге.

VEGF – ключевой медиатор опухолевого ангиогенеза

Роль VEGF в ангиогенезе

Ангиогенез – сложный процесс, строго регулируемый факторами, которые или стимулируют, или подавляют его (2). Однако основным медиатором ангиогенеза является VEGF, который опосредует эффекты многих других факторов, участвующих в этом процессе (2, 7, 17). VEGF (который также называют VEGF-A) – это гепаринсвязывающий гликопротеин (Рисунок 1.5). Он принадлежит к субсемейству, в которое входят факторы VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D и тромбоцитарный фактор роста (8). Благодаря альтернативным путям сплайсинга мРНК, существует, по меньшей мере, 7 изоформ VEGF (5, 18). Четыре главные изоформы – это VEGF₁₂₁, VEGF₁₆₅, VEGF₁₈₉ и VEGF₂₀₆ (индексы обозначают число аминокислот в конкретном белке). Доминирующим видом является VEGF₁₆₅ (Таблица 1.1).

Основным медиатором ангиогенеза является VEGF, который опосредует эффекты многих других факторов, участвующих в этом процессе



Рисунок 1.5. Строение VEGF

Таблица 1.1. Некоторые свойства доминирующих изоформ VEGF. Воспроизводится с разрешения Ferrara 2001 (18)

	VEGF ₁₂₁	VEGF ₁₆₅	VEGF ₁₈₉	VEGF ₂₀₆
Сродство к гепарину	+	++	+++	+++
Биологическая активность	++	++++	?	?
Способность к диффузии	++++	+++	+	+
Связывание с нейропилином-1	Нет	Да	Да?	Да?



VEGF связывается, в основном, с двумя рецепторами: рецептор-1 VEGF (известный также как Flt-1) и рецептор-2 VEGF (также известный как Flk-1 или KDR)

Одно из различий между изоформами заключается в степени их сродства (аффинности) к гепарину (19). VEGF₁₂₁ не связывается с гепарином и, таким образом, представляет собой свободный растворимый белок. В отличие от этого, VEGF₁₈₉ и VEGF₂₀₆ обладают высокой аффинностью к гепарину и остаются связанными с внеклеточным матриксом (20, 21). VEGF₁₆₅ имеет некоторое сродство к гепарину, поэтому часть белка остается в связанном, а остальная часть – в свободном виде (18, 22). VEGF может высвобождаться из связи с белком под действием протеазы – пламина (20). Вследствие этого, свободный VEGF, который может связываться с рецепторами на клетках эндотелия, появляется в результате двух разных процессов: секреции растворимых изоформ и протеолитического отщепления от связанных изоформ. Физиологическое значение разных изоформ VEGF неясно.

VEGF связывается, в основном, с двумя рецепторами (17):

- рецептор-1 VEGF (известный также как Flt-1)
- рецептор-2 VEGF (также известный как Flk-1 или KDR) (Рисунок 1.6).

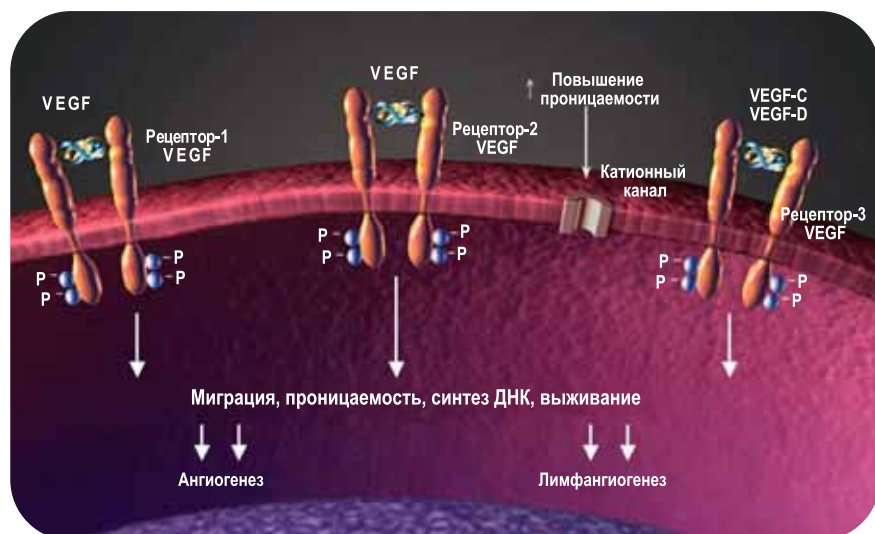


Рисунок 1.6. Семейство VEGF и его главные рецепторы. Воспроизводится с разрешения Ferrara et al., 2003 (5)

У каждого из этих рецепторов есть:

- внеклеточный домен (который связывает VEGF) с семью иммуноглобулино (Ig)-подобными участками
- одна трансмембранная часть
- внутриклеточный домен, который представляет собой тирозинкиназу.

Эти рецепторы обнаруживаются главным образом в эндотелиальных клетках сосудов растущих (развивающихся) тканей.

Связываясь с рецептором-2 к VEGF (5, 17), VEGF оказывает прямое стимулирующее действие на ангиогенез путем активации ряда сигнальных путей, что ведет к:

- пролиферации эндотелиальных клеток сосуда
- миграции эндотелиальных клеток сосуда
- выживанию незрелых эндотелиальных клеток
- повышению сосудистой проницаемости.

Хотя раньше полагали, что рецептор-1 к VEGF служит своеобразным «рецептором-ловушкой» и уменьшает число молекул VEGF, способных к связыванию с рецептором-2 к VEGF, недавно проведенные исследования показывают, что рецептор-1 к VEGF также может индуцировать сигналы к митозу (5, 17).

Связываясь с рецептором-2 к VEGF, VEGF оказывает прямое стимулирующее действие на ангиогенез путем активации ряда сигнальных путей

Регуляция экспрессии VEGF и ангиогенное переключение

Как уже обсуждалось, формирование сосудистого русла опухоли происходит вследствие ангиогенного переключения, которое отражает дисбаланс между про- и антиангиогенными факторами и ведет к стимуляции образования кровеносных сосудов. VEGF играет центральную роль в активации ангиогенного переключения, поскольку экспрессия этой ключевой проангиогенной молекулы усиливается многими факторами, присущими опухолям. К ним относятся гипоксия, высвобождение цитокинов, механический стресс и активация онкогенов (4, 23).

Вероятно, самым важным регулятором экспрессии VEGF является гипоксия (Рисунок 1.7) (17, 23). Гипоксия запускает рост сосудов через сигнальную систему индуцируемых гипоксией факторов (ИГФ), особенно ИГФ-1 (17). ИГФ-1 далее индуцирует экспрессию VEGF, что, в свою очередь, стимулирует образование новых сосудов и усиление снабжения кислородом. После восстановления адекватного снабжения кислородом ИГФ-зависимые сигнальные пути подавляются, зрелые сосуды сохраняются, а сосуды с любой степенью незрелости подвергаются обратному развитию (17).

Вероятно, самым важным регулятором экспрессии VEGF является гипоксия

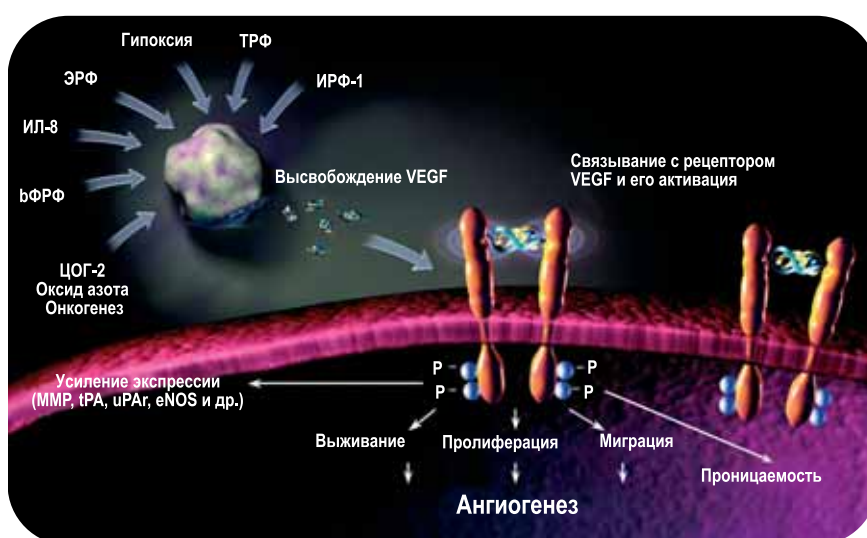


Рисунок 1.7. Многие факторы влияют на образование VEGF

Помимо гипоксии, в стимуляции опухолевого ангиогенеза участвуют многие другие факторы (Рисунок 1.7). К ним относятся факторы роста ЭФР (эпидермальный фактор роста) и фактор роста кератиноцитов 1, цитокины интерлейкин (ИЛ)-1 α и ИЛ-6 (24, 25), а также гормоны – тиреотропный (ТТГ) и ангиотензин II (26, 27). Интересно, что экспрессия VEGF также усиливается такими специфическими трансформирующими событиями, как мутации опухолевых генов-супрессоров, например, p53, что ведет к потере функции p53 и усилению ангиогенеза. Как полагают, ангиогенное переключение также может запускаться благодаря активации онкогенов (например, таких генов как Ras или Raf). Показано, что экспрессия мутировавшего варианта Ras сопровождается усилением экспрессии VEGF и, как считается, сочетается с гипоксией при усилении экспрессии VEGF.

Экспрессия VEGF также усиливается такими специфическими трансформирующими событиями, как мутации опухолевых генов-супрессоров

Функции VEGF при злокачественных новообразованиях

VEGF крайне важен для роста большинства первичных опухолей и их последующего метастазирования (4, 17). Во многих опухолях человека отмечается повышение концентрации VEGF и его мРНК, а также мРНК рецепторов к VEGF, причем уровни VEGF повышаются как в ткани опухоли, так и в крови (4, 28).

VEGF крайне важен для роста большинства первичных опухолей и их последующего метастазирования

VEGF инициирует опухолевый ангиогенез

Развитие опухоли состоит из двух этапов: аваскулярной фазы, когда мелкие (< 2 мм) очаги остаются в «дремлющем» виде, и второй фазы, в ходе которой для роста опухоли необходима васкуляризация. Переход во вторую фазу – ангиогенное переключение – зависит от VEGF.



Образование VEGF в опухолях по механизму положительной обратной связи замыкает «порочный круг», при этом индуцированный VEGF процесс ангиогенеза дает опухоли возможность дальнейшего роста

VEGF также известен как фактор проницаемости сосудов, что связано с его способностью индуцировать фенестрацию (образование отверстий в сосудистой стенке), а также повышать проницаемость микрососудов

Ключевая роль VEGF в образовании кровеносных сосудов в опухолях и развитии метастазов делает его потенциальной мишенью терапии при многих злокачественных новообразованиях у человека

Высвобождаемый опухолью VEGF взаимодействует с рецепторами к VEGF на клетках эндотелия, стимулируя процесс ангиогенеза. Как уже обсуждалось, тем самым VEGF стимулирует образование новых незрелых сосудов с патологической структурой и функцией (см. стр. 6–7). Образование VEGF в опухолях по механизму положительной обратной связи замыкает «порочный круг», при этом индуцированный VEGF процесс ангиогенеза дает опухоли возможность дальнейшего роста. В результате этого быстрого роста опухоль «перерастает» уровень своего кровоснабжения, поступление кислорода и питательных веществ становится неадекватным, из-за чего возникают участки гипоксии (16). Гипоксия стимулирует дальнейший синтез VEGF, а тот, в свою очередь, образование новых сосудов. Как только опухоль вступает в сосудистую фазу развития, новые сосуды продолжают образовываться все время, пока опухоль растет.

Наиболее высокие концентрации VEGF и самый выраженный ангиогенез обнаруживаются часто в тех участках солидных опухолей, которые прилегают к областям некроза и ишемии. Однако VEGF находили также и в той опухолевой ткани, где гипоксии не было. Это подтверждает тот факт, что образование VEGF усиливается и под влиянием других механизмов, таких как активация онкогенов (4, 17, 23).

VEGF повышает проницаемость сосудов

VEGF также известен как фактор проницаемости сосудов, что связано с его способностью индуцировать фенестрацию (образование отверстий в сосудистой стенке), а также повышать проницаемость микрососудов (Рисунок 1.8) (5, 17). Повышение проницаемости кровеносных сосудов опухоли для циркулирующих макромолекул позволяет белкам плазмы (например, фибриногену и другим белкам системы свертывания) проникать за пределы сосудов, что ведет к формированию проангиогенной стромы опухоли. Другим следствием этой повышенной проницаемости является повышение интерстициального давления, что ведет к извращению обычных градиентов давления в тканях и, в конечном итоге, препятствует проникновению в ткани молекул, в том числе, химиотерапевтических препаратов (16).

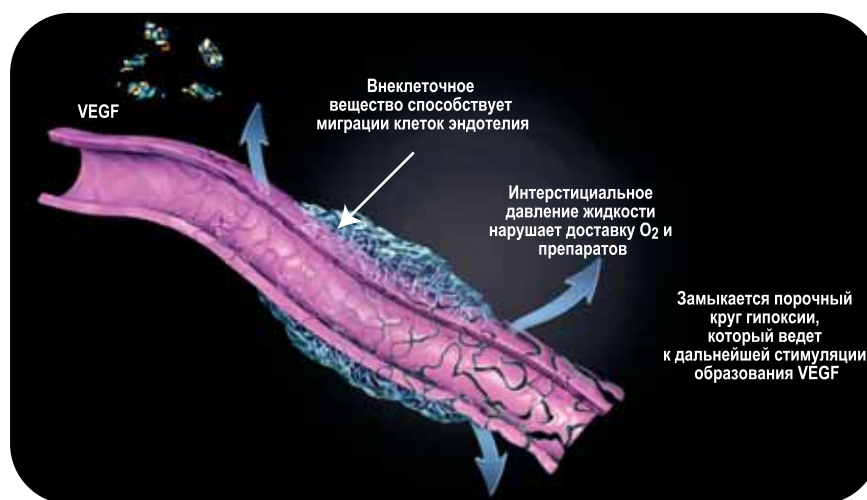


Рисунок 1.8. VEGF повышает проницаемость сосудов

VEGF стимулирует метастазирование

Вызванный VEGF ангиогенез дает опухолевым клеткам возможность контактировать с кровеносными сосудами и, таким образом, прорастать в них. Избыточная продукция VEGF ведет к образованию незрелых, гиперпроницаемых сосудов, которые способствуют этой инвазии (4, 29).

Кроме того, VEGF участвует в лимфангиогенезе. Стимулируя образование гигантских лимфатических сосудов в опухоли, VEGF обеспечивает еще один возможный путь для метастатического распространения опухоли (30).

Ключевая роль VEGF в образовании кровеносных сосудов в опухолях и развитии метастазов делает его потенциальной мишенью терапии при многих злокачественных новообразованиях у человека.

VEGF как мишень терапии

Важность ангиогенеза для развития опухоли была продемонстрирована в ряде исследований по изучению васкуляризации опухолей у онкологических больных (4, 31) и в исследованиях, показавших, что повышение уровня VEGF является фактором неблагоприятного прогноза (14). Как указывалось выше, VEGF – это ключевой медиатор опухолевого ангиогенеза. Следовательно, можно ожидать, что, воздействуя прицельно на VEGF, можно будет блокировать ангиогенез и оказать другие эффекты на сосудистое русло опухоли, которые будут подавлять ее рост, не нарушая функцию нормальных сосудов в здоровых тканях.

Заблокировать запускаемый VEGF каскад реакций можно путем прицельного воздействия либо на лиганд VEGF, либо на рецептор VEGF. Как молекула VEGF, так и рецепторы VEGF представляют собой реально осуществимые и многообещающие точки приложения противоопухолевой терапии, и в настоящее время разрабатывается ряд различных методов терапии, воздействующих на эти мишени. Однако существуют различия между соединениями, которые блокируют саму молекулу VEGF и рецепторы VEGF (Таблица 1.2.).

Заблокировать запускаемый VEGF каскад реакций можно путем прицельного воздействия либо на лиганд VEGF, либо на рецептор VEGF

Таблица 1.2. Некоторые различия в свойствах соединений, целенаправленно воздействующих на лиганд VEGF или на рецепторы VEGF

Соединения, целенаправленно действующие на VEGF	Соединения, целенаправленно действующие на рецепторы VEGF
Подавляют действие лиганда на эндотелиальные и не эндотелиальные клетки	Низкомолекулярные ингибиторы рецепторов VEGF обладают вариательной специфичностью
Подавляют действие VEGF на все его рецепторы	Могут блокировать каскад реакций, запускаемый VEGF через один, но не через все типы рецепторов
Могут не влиять на функции других лигандов семейства VEGF (например, VEGF-B)	Подавляют активность других членов семейства VEGF, действующих через один и тот же рецептор

Ингибирование лиганда VEGF

Антитела

Антитела к VEGF (анти-VEGF) связываются с VEGF, устраняя его свободно циркулирующую фракцию и предотвращая ее связывание с рецепторами (32, 33). Целенаправленное воздействие на это звено с помощью антител имеет несколько преимуществ:

- специально разработанные антитела высоко специфичны и связываются только с VEGF
- ингибируя VEGF, антитела могут подавлять активность VEGF в отношении всех рецепторов, с которыми взаимодействует данный лиганд (рецептор-1 VEGF, рецептор-2 VEGF и ко-рецептор нейропиплин-1). Вследствие этого, прицельно воздействуя на VEGF, можно ингибировать все его проангиогенные эффекты, опосредованные через все рецепторы, с которыми он связывается
- связывание всей свободной фракции VEGF полностью подавляет вызванную VEGF стимуляцию рецепторов VEGF.

Связывание всей свободной фракции VEGF полностью подавляет вызванную VEGF стимуляцию рецепторов VEGF

Растворимые рецепторы

Растворимые рецепторы также непосредственно связываются с лигандом VEGF. Однако, поскольку рецепторы VEGF связывают многие молекулы семейства VEGF, включая VEGF-B и плацентарный фактор роста (ПлФР), терапевтическое применение растворимых рецепторов также приводит к ингибированию активности других соединений семейства VEGF. На сегодняшний день о последствиях ингибирования ПлФР и лиганда VEGF-B известно мало.



Целенаправленное воздействие на рецепторы VEGF

Ингибиторы рецептора VEGF

Одним из вариантов является создание антител, прицельно связывающихся с рецепторами VEGF и препятствующих их связыванию с VEGF. Антитела эти высоко специфичны и взаимодействуют с единственным рецептором. Вследствие этого, хотя каскад реакций, опосредуемый взаимодействием VEGF с одним рецептором может заблокироваться, действие VEGF через его другие рецепторы не нарушится.

Рецепторы VEGF могут быть мишенью терапии и при использовании низкомолекулярных ингибиторов тирозинкиназы. Низкомолекулярные ингибиторы тирозинкиназы непосредственно подавляют активность внутриклеточной тирозинкиназы рецептора VEGF, блокируя рецепторный сигналинг VEGF. Однако поскольку эти молекулы не обладают высокой специфичностью, они могут блокировать и другие рецепторы, содержащие тирозинкиназу, а не только рецептор-1 VEGF и рецептор-2 VEGF. Более того, если не все рецепторы VEGF будут связаны и заблокированы, то это приведет к стимуляции рецепторов и ангиогенезу, потому что циркулирующая фракция VEGF останется свободной.

Если не все рецепторы VEGF будут связаны и заблокированы, то это приведет к стимуляции рецепторов и ангиогенезу, потому что циркулирующая фракция VEGF останется свободной

Эффекты ингибирования VEGF

Можно ожидать, что ингибирование VEGF приведет к подавлению опухолевого ангиогенеза и тем самым – уменьшению образования новых сосудов. Это было показано в экспериментах на животных (34). Далее, можно также ожидать, что такое подавление ангиогенеза будет препятствовать росту опухоли и развитию метастазов. Доклинические исследования также показали, что анти-VEGF терапия оказывает подобные эффекты (34).

Обратное развитие уже существующих сосудов

В экспериментах на животных было также показано, что, помимо названных ожидаемых эффектов, анти-VEGF терапия вызывает апоптоз клеток эндотелия, уменьшает диаметр, плотность и проницаемость существующих кровеносных сосудов (15, 35). Это действие на уже имеющиеся сосуды, вероятно, является результатом подавления поддерживающего эффекта VEGF в отношении незрелых сосудов, типичных для опухолей. Обратное развитие существующего кровеносного русла может привести к гибели опухолевых клеток.

Снижение давления внутри опухоли

Эффекты подавления VEGF в отношении уже существующих сосудов приводят к выживанию зрелых и более нормально функционирующих кровеносных сосудов в опухоли и к исчезновению незрелых, дисфункциональных сосудов. Процесс «обрыва» и обратного развития сосудов ведет к тому, что сосудистое русло опухоли становится более упорядоченным, более правильно функционирует и снабжает опухоль кровью. Следствием этого будет снижение сосудистой проницаемости и отсюда – уменьшение интерстициального давления в опухоли (15). Уменьшение интерстициального давления в опухоли делает опухоль более проницаемой для молекул, например, для химиотерапевтических препаратов. Таким образом, анти-VEGF препараты, по-видимому, будут повышать доступность других видов терапии, используемых одновременно, например, химиотерапии (17, 35).

Таким образом, анти-VEGF препараты, по-видимому, будут повышать доступность других видов терапии, используемых одновременно, например, химиотерапии

Повышение чувствительности к лучевой терапии

Хаотическая структура сосудистого русла опухоли означает недостаточно адекватное снабжение кислородом и формирование очагов гипоксии в опухоли. Для эффективности ионизирующей радиации требуется кислород, поэтому опухолевые клетки, находящиеся в состоянии гипоксии, устойчивы к лучевой терапии. Ингибирование VEGF и, тем самым, формирование более адекватной сосудистой сети в опухоли, способной более эффективно снабжать ее кислородом, ведет к лучшей оксигенации и большей чувствительности к лучевой терапии (36).

Стимуляция апоптоза опухолевых клеток

Показано, что VEGF препятствует апоптозу бластных и опухолевых клеток и тем самым, по-видимому, действует как фактор выживания злокачественных клеток (37).

Несколько исследований продемонстрировали наличие рецепторов VEGF на поверхности клеток опухоли. Это позволяет предполагать, что, помимо индукции ангиогенеза, VEGF может способствовать росту опухоли через аутокринные и паракринные механизмы, которые через данные рецепторы угнетают апоптоз опухолевых клеток (38–40). Следовательно, анти-VEGF терапия может усилить апоптоз клеток опухоли, устранив защитное действие VEGF (37).

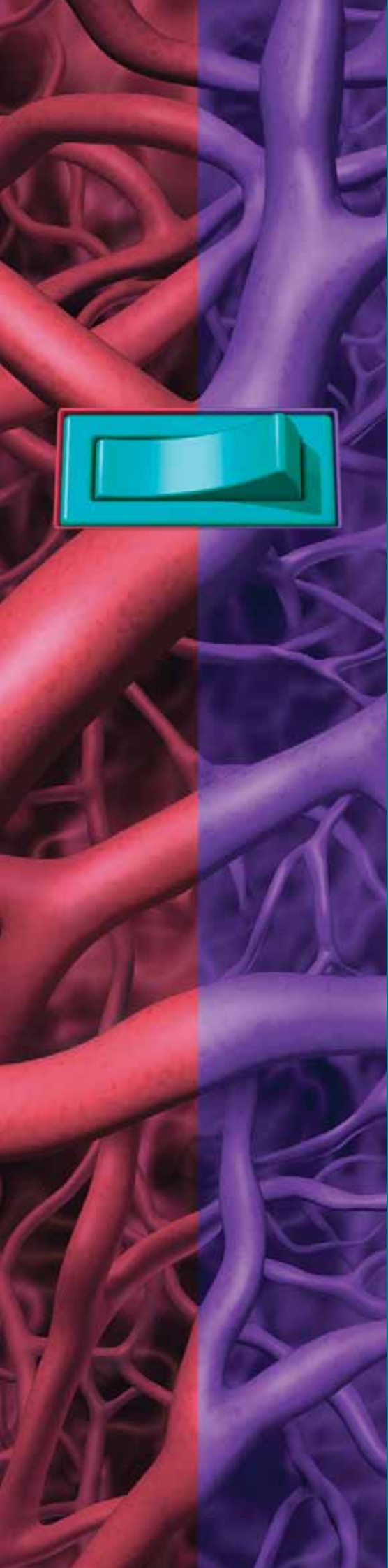
Целенаправленное влияние на эффекты иммунной системы

VEGF усиливает адгезию естественных киллеров к микрососудам опухоли и подавляет созревание дендритных клеток, что помогает опухоли избегать атаки иммунной системы организма хозяина (3, 4). Онкогенез может также провоцироваться высвобождением ангиогенных факторов из ассоциированных с опухолью макрофагов. Подавление VEGF способно препятствовать этим процессам и дать иммунной системе организма хозяина возможность более эффективной борьбы с опухолью.

Таким образом, противоопухолевые эффекты анти-VEGF терапии шире, чем просто подавление образования новых кровеносных сосудов. Такие виды терапии обладают потенциалом прямого разрушающего действия на клетки опухоли и потенцируют эффекты других видов терапии, проводимых одновременно.

Анти-VEGF терапия может усилить апоптоз клеток опухоли, устранив защитное действие VEGF

Противоопухолевые эффекты анти-VEGF терапии шире, чем просто подавление образования новых кровеносных сосудов. Такие виды терапии обладают потенциалом прямого разрушающего действия на клетки опухоли и потенцируют эффекты других видов терапии, проводимых одновременно



ГЛАВА 2

РАЗРАБОТКА АВАСТИНА

- Авастин – гуманизированные моноклональные антитела с целенаправленным действием на VEGF, ключевой медиатор опухолевого ангиогенеза.
- Подавляя VEGF, Авастин:
 - снижает внутриопухолевое давление, тем самым способствуя проникновению цитостатиков в опухоль и сокращению ее размеров
 - подавляет образование новых сосудов в опухоли, ограничивая ее рост
 - вызывает обратное развитие сосудистого русла опухоли.
- Авастин – первый антиангиогенный препарат, который продемонстрировал противоопухолевую активность в исследованиях III фазы.



А4.6.1, антитела – предшественники Авастина, представляют собой моноклональные антитела к VEGF человека, которые синтезируются в организме мыши и связывают VEGF человека

А4.6.1 – антитела-предшественники Авастина

А4.6.1, антитела-предшественники Авастина, представляют собой моноклональные антитела к VEGF человека, которые синтезируются в организме мыши и связывают VEGF человека. Однако А4.6.1 не влияет на VEGF организма хозяина (т.е., образующийся в организме мыши) (41). А4.6.1 связывается со специфическим участком молекулы VEGF, распознавая аминокислотную последовательность в β -повороте выступающей петли $\beta 5$ - $\beta 6$ (42). Эта нейтрализация препятствует связыванию VEGF с его рецепторами и их активации, тем самым ведя к угнетению ангиогенеза (5, 43). Связывание А4.6.1 с VEGF обладает высокой степенью аффинности (константа диссоциации $[K_d] = 8 \times 10^{-10}$ М).

Авастин – гуманизированные моноклональные антитела к VEGF

Гуманизация А4.6.1

Хотя А4.6.1 эффективно подавляет как рост опухоли, так и развитие метастазов *in vitro*, для применения у человека они непригодны. Будучи мышинным белком, А4.6.1 может провоцировать иммунный ответ, который снизит биодоступность или даже вызовет анафилактический шок. Для преодоления этих проблем использовали процедуру гуманизации антител А4.6.1 (41).

Авастин – это гуманизированный вариант А4.6.1, который по происхождению на 93% является белком человека, а на 7% – белком мыши

Авастин – это гуманизированный вариант А4.6.1, который по происхождению на 93% является белком человека, а на 7% – белком мыши (Рисунок 2.1) (41). Он был создан методом генной инженерии с помощью локальной мутации ДНК человека. В ходе этого процесса шесть регионов, определяющих специфичность связывания А4.6.1, были перенесены в ДНК человека. Кроме того, для обеспечения эквивалентной аффинности при связывании семь аминокислотных остатков были заменены соответствующими аминокислотными остатками мышинного белка.



Рисунок 2.1. Схематическое изображение молекулы Авастина. Человеческий и мышинные связывающие домены показаны, соответственно, зеленым и красным

Специфичность Авастина

Авастин блокирует связывание всех изоформ VEGF с их рецепторами

Авастин блокирует связывание всех изоформ VEGF с их рецепторами (41). Определение степени связывания показало, что Авастин связывается с VEGF человека с $K_d = 1.8$ нМ, что означает такую же связывающую аффинность, как у антител-предшественников (А4.6.1) (41).

Доклинические исследования активности А4.6.1

На доклиническом этапе разработки А4.6.1 продемонстрировали противоопухолевую активность в экспериментах на животных, у которых они подавляли рост мультиформной глиобластомы, лейомиосаркомы и рабдомиосаркомы на 79-96% (43). Подавление или замедление роста было также продемонстрировано на перевиваемых от человека злокачественных опухолях толстой кишки, молочной железы, предстательной железы, яичников и опухоли Вильмса (16, 29, 44).

После терапии А4.6.1 в опухолях возникали крупные очаги некроза (Рисунок 2.2) (43, 45). В некоторых исследованиях также уменьшались число и размеры метастазов (34, 46). После отмены А4.6.1 рост опухоли возобновлялся, что подтверждает противоопухолевый эффект (46).

После терапии А4.6.1 в опухолях возникали крупные очаги некроза

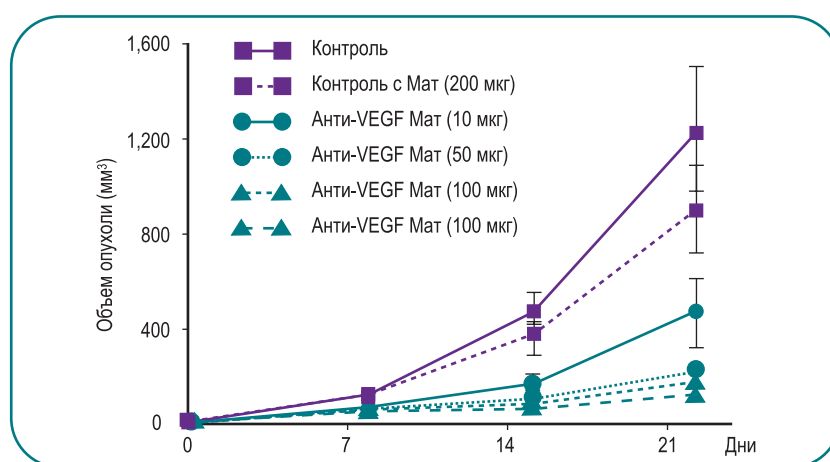


Рисунок 2.2 Терапия А4.6.1 подавляет рост клеток колоректального рака в эксперименте с перевиваемой рабдомиосаркомой. Воспроизводится с разрешения Warren et al, 1995 (34)

А4.6.1 тормозил рост первичной опухоли во всех моделях, причем его эффект был наибольший при введении антител одновременно или сразу после инокуляции опухолевых клеток. Полного подавления опухолевого роста не было, да оно и не ожидалось вследствие эффектов VEGF организма хозяина, которые не блокировались моноклональными антителами к VEGF человека А4.6.1. Значение VEGF организма хозяина для роста рабдомиосаркомы человека в эксперименте на мышах показано на Рисунке 2.3 (45). В этом исследовании после приживления перевиваемой рабдомиосаркомы человека экспериментальные животные получали А4.6.1 или контрольные моноклональные антитела в дозе 10 мг/кг два раза в неделю. Кроме того, для блокирования VEGF организма хозяина животные получали также фрагмент антител (мышинного Flt(1-3)-IgG1), специфичного в отношении VEGF как человека, так и мыши. В группе, получавшей только А4.6.1, рост опухоли значительно тормозился, что подтверждало противоопухолевую эффективность. Однако полное подавление роста наблюдалось только при комбинированной терапии, то есть, при полной блокаде VEGF с помощью А4.6.1 и мышинных Flt(1-3)-IgG1 (45). Полученные результаты указывают на то, что VEGF организма хозяина имеет значение для роста опухоли и что использование перевиваемых опухолей человека в эксперименте на животных для изучения А4.6.1 может привести к недооценке эффекта.

В другом исследовании было показано, что А4.6.1 полностью подавляют неоваскуляризацию микроопухолей рабдомиосаркомы человека у мышей (47). Далее применение методик визуализации микроочагов опухоли позволило показать, что подавление опухолевого роста при введении А4.6.1 совпадало с быстрым уменьшением проницаемости кровеносных сосудов в опухоли. В некоторых опухолях на фоне терапии А4.6.1 отмечалось также достоверное снижение интерстициального давления жидкости и повышение концентрации кислорода. Кроме того, повторные инъекции А4.6.1 также изменяли структуру сосудистой сети опухоли, уменьшая диаметр и извитость сосудов и вызывая обратное развитие сформированных сосудов (48). Эти эффекты были ожидаемыми, исходя из известной активности VEGF.

Подавление опухолевого роста при введении А4.6.1 совпадало с быстрым уменьшением проницаемости кровеносных сосудов в опухоли

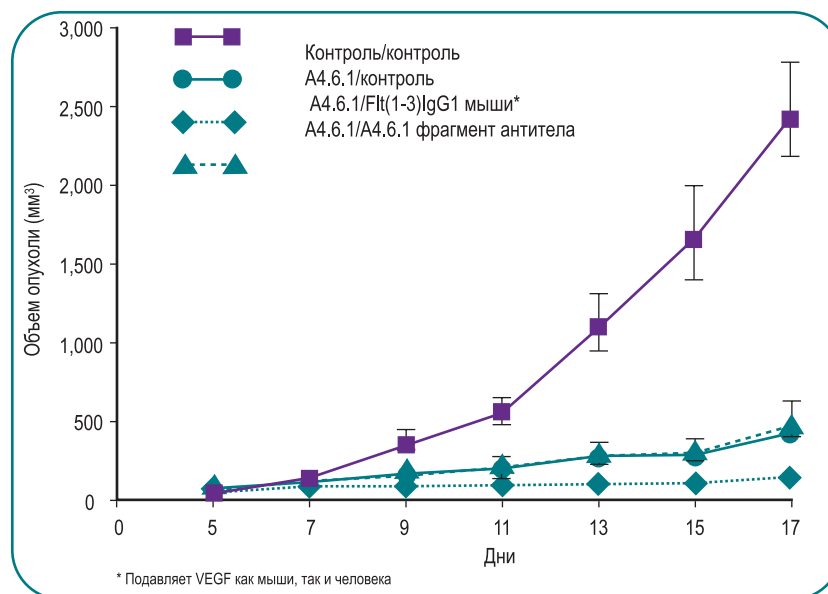


Рисунок 2.3. Влияние VEGF организма хозяина (мыши) на рост рабдомиосаркомы человека в эксперименте на животных. Воспроизводится с разрешения Gerber et al., 2000 (45)

Доклинические данные по активности Авастина

Фармакологические характеристики Авастина изучались в доклинических моделях опухолевого роста (41). Прямое сравнение биологической активности Авастина и A4.6.1 показало почти идентичную активность (Рисунок 2.4). In vitro Авастин подавлял индуцированную VEGF пролиферацию эндотелиальных клеток, при $ED_{50} 50 \pm 5$ нг/мл, в то время как ED_{50} для A4.6.1 равнялась 48 ± 8 нг/мл (41).

Оба вида антител также в одинаковой степени блокировали ангиогенез и рост перевиваемых опухолей человека у мышей (41). Эти данные показывают, что, как и ожидалось, при изучении на клетках и тканях человека Авастин и A4.6.1 оказываются фармакологически эквивалентными.

При изучении на клетках и тканях человека Авастин и A4.6.1 оказываются фармакологически эквивалентными

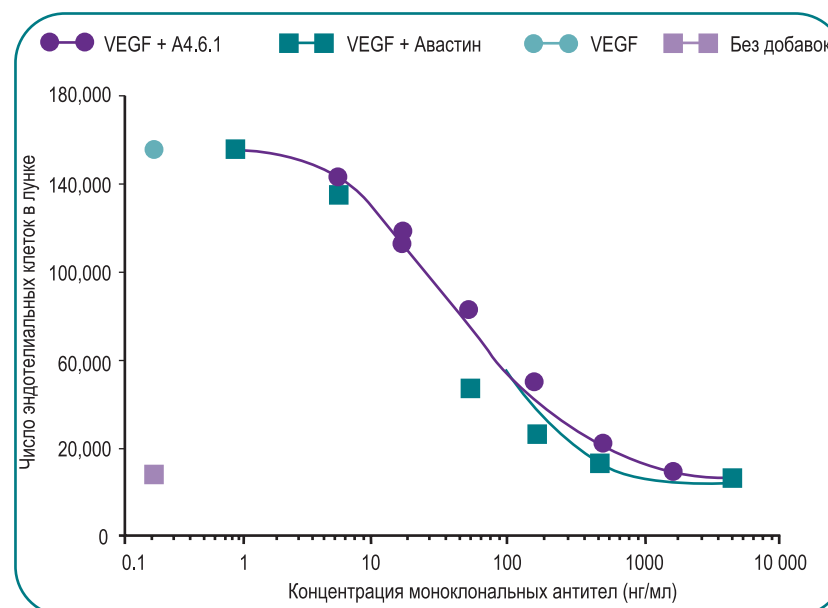


Рисунок 2.4. Фармакологическая эквивалентность Авастина и A4.6.1. Воспроизводится с разрешения Presta et al., 1997 (41)

Комбинация A4.6.1 с химиотерапией или лучевой терапией

Комбинация A4.6.1 с химиотерапией или лучевой терапией может быть целесообразна благодаря различиям их механизмов действия. Во-вторых, как обсуждалось выше, анти-VEGF терапия может повысить эффективность химиотерапии и лучевой терапии, улучшая их доступность для ткани опухоли и/или повышая оксигенацию опухоли (15).

Большинство доклинических исследований позволяют предполагать, что комбинация A4.6.1 с лучевой или стандартной химиотерапией обладает, по меньшей мере, аддитивными противоопухолевыми эффектами. В одном исследовании мышам, которым были пересажены ксенотрансплантаты опухолей человека, вводились повторные инъекции A4.6.1. с одновременно проводимым облучением или без него. Комбинированная терапия аддитивно подавляла рост аденокарциномы ободочной кишки и оказывала синергическое действие на мультиформную глиобластому (Рисунок 2.5). Это позволяло предполагать, что анти-VEGF терапия может угнетать эффекты VEGF на проницаемость сосудистого русла опухоли с улучшением оксигенации и, таким образом, уменьшать резистентность к лучевой терапии (36).

Комбинация A4.6.1 с химиотерапией или лучевой терапией может быть целесообразна благодаря различиям их механизмов действия

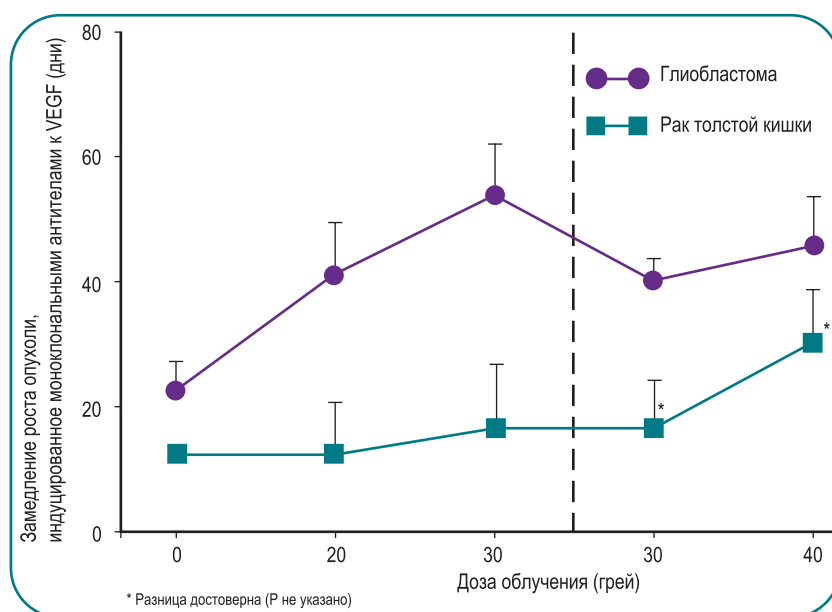


Рисунок 2.5. Замедление роста опухоли у мышей, получавших A4.6.1 в комбинации с лучевой терапией. Воспроизводится с разрешения Lee et al., 2000 (36)

A4.6.1 также повышают эффективность химиотерапевтических препаратов. A4.6.1 в комбинации с доксорубицином обеспечивали более выраженное обратное развитие перевитых опухолей молочной железы у мышей, чем монотерапия доксорубицином (Рисунок 2.6) (49). Кроме того, комбинация A4.6.1 и паклитаксела замедляла рост перевитых злокачественных опухолей предстательной железы у мышей в большей степени, чем каждый из этих препаратов в отдельности (50). Как и следовало ожидать, эти эксперименты показали, что именно A4.6.1, но не паклитаксел, уменьшали плотность микрососудов (50). По меньшей мере аддитивная противоопухолевая активность отмечалась также при добавлении A4.6.1 к цисплатину при лечении перевиваемого немелкоклеточного рака легкого (НМКРЛ) у «голых» мышей (51). Кроме того, сочетание A4.6.1 с топотеканом подавляет образование и рост метастазов в большей степени и на более длительное время, чем каждый из этих препаратов в отдельности (52).

Данные наблюдения позволяют предполагать, что оптимальное клиническое применение анти-VEGF терапии будет заключаться в ее сочетании с другими противоопухолевыми методами лечения на той стадии болезни, когда сокращение размеров опухоли и предотвращение метастазирования имеют наибольшую клиническую целесообразность.

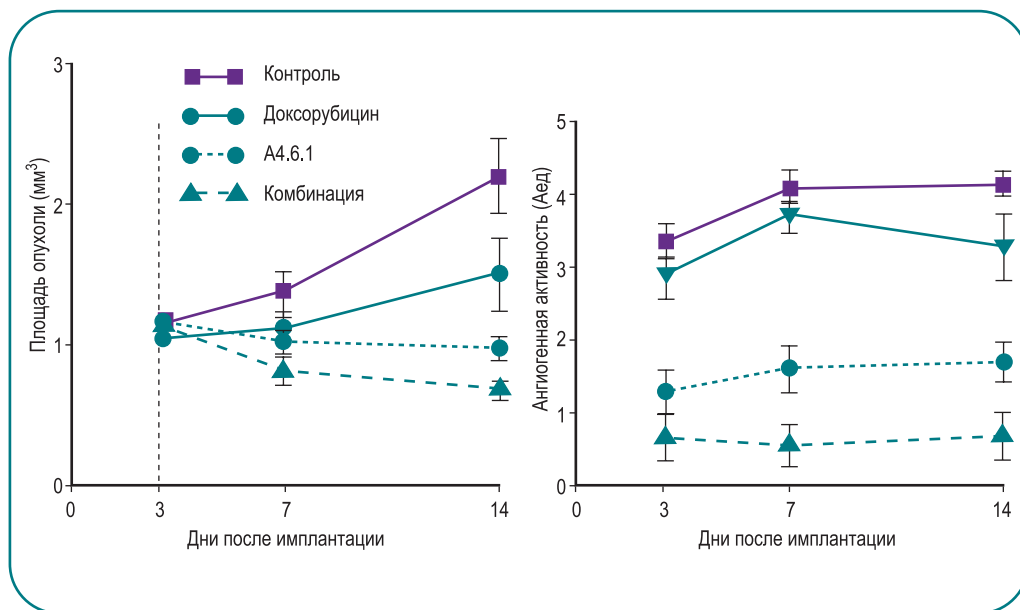


Рисунок 2.6. A4.6.1 в комбинации с доксорубицином достоверно угнетает рост опухоли рака молочной железы, перевитой «голым» мышам, в то время как ангиогенную активность подавляет только A4.6.1. Воспроизводится с разрешения Borgstrom et al., 1999 (49)

В соответствии с доклиническими данными по A4.6.1, эксперименты показали, что Авастин также обладает синергической активностью в комбинации с химиотерапией

Комбинация Авастина с химиотерапией или лучевой терапией

В соответствии с доклиническими данными по A4.6.1, эксперименты показали, что Авастин также обладает синергической активностью в комбинации с химиотерапией (Рисунок 2.7). Авастин проявляет синергичный эффект как с цитостатиком паклитакселом, так и с трастузумабом, ингибитором HER2-рецептора. Синергичный противоопухолевый эффект комбинированной терапии Авистином, трастузумабом и паклитакселом – это результат разных механизмов действия и соответствующих мишеней действия этих препаратов. Эти данные демонстрируют потенциал Авастина в комбинации со стандартными методами лечения.

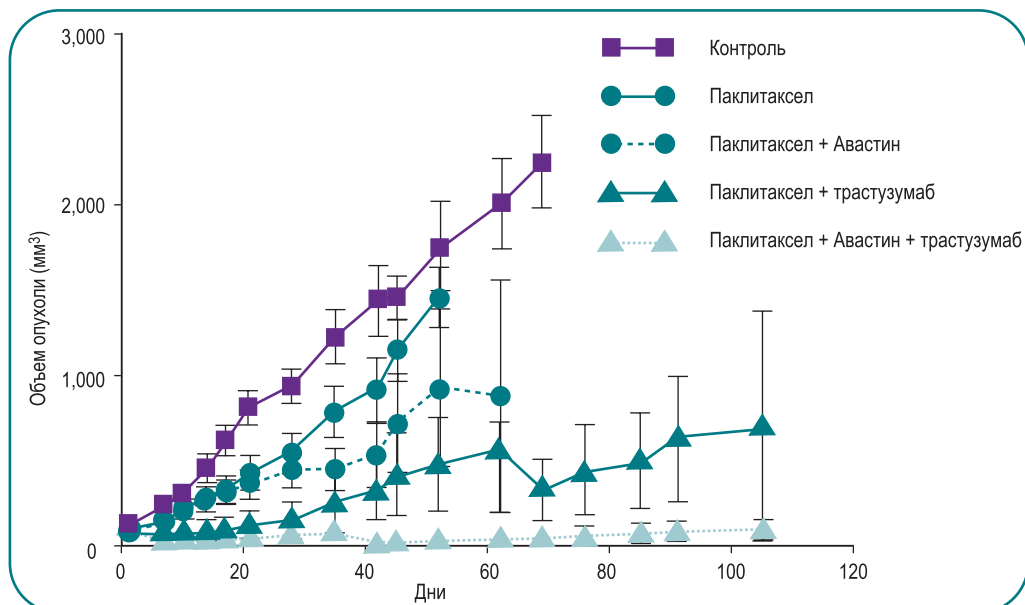


Рисунок 2.7. Синергичный эффект Авастина, химиотерапии и трастузумаба при экспериментальном колоректальном раке

Синергичный эффект отмечался также при комбинации Авастина с капецитабином (Рисунок 2.8). Комбинация Авастина в дозе 2.5 мг/кг с капецитабином в дозе 360 мг/кг угнетала рост перевиваемых злокачественных опухолей толстой кишки у «голых» мышей более эффективно и на более длительное время, чем каждый из препаратов в отдельности (53).

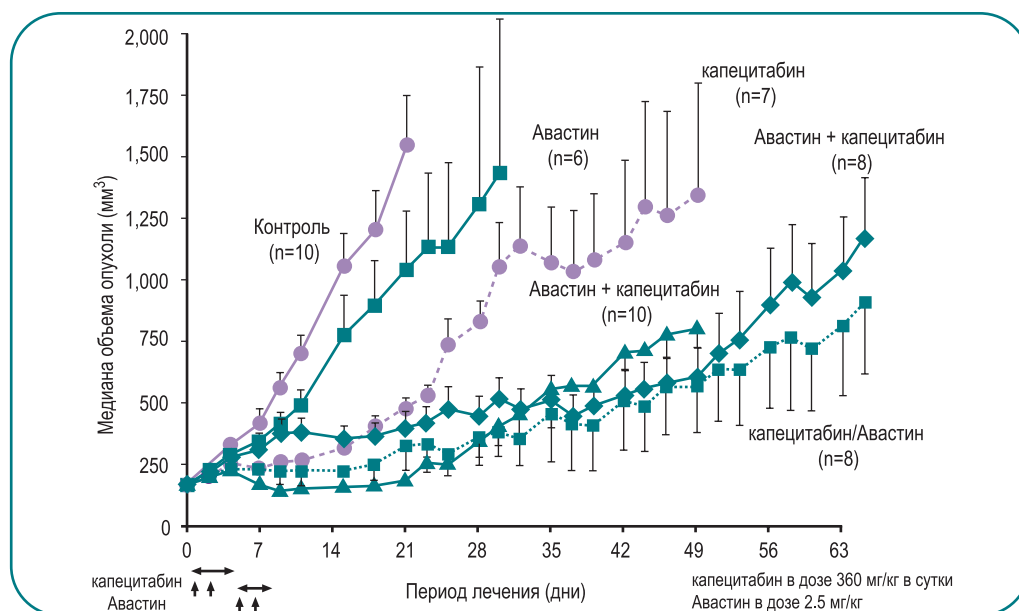


Рисунок 2.8. Синергичный эффект Авастина и капецитабина при экспериментальном колоректальном раке

Доклинические данные о токсичности

В целом, доклинические данные по токсичности указывают на то, что Авастин, вероятно, будет хорошо переноситься как при разовом, так и при повторном введении доз до 50 мг/кг в течение 6 месяцев. Отмечалось действие препарата на фертильность самок, обусловленное подавлением процесса созревания фолликулов в яичнике и недостаточностью желтого тела, а также на заживление ран и рост костей, чего и можно было ожидать на основании механизма действия VEGF (54).

Программа клинической разработки

После успешного завершения доклинических исследований Авастин изучали в двух исследованиях I фазы, а затем — в программе клинических исследований II и III фазы (Рисунок 2.9). В настоящее время более 3000 пациентов в ходе клинических исследований получали лечение Авастином.

Ранние признаки активности: исследования I фазы

Первоначальное клиническое изучение Авастина проводилось в двух исследованиях I фазы. В одном из них изучали безопасность монотерапии Авастином (55), а в другом — безопасность Авастина в комбинации с несколькими разными режимами химиотерапии (56).

В исследовании по монотерапии 25 больных с различными солидными опухолями получали Авастин в виде 90-минутной инфузии в дозах 0.1, 0.3, 1.0, 3.0 или 10.0 мг/кг. Авастин вводили в дни 0, 28, 35 и 42 (55). Самыми частыми нежелательными явлениями, возможно связанными с применением Авастина, были астения, головная боль, лихорадка, сыпь и тошнота (все — 1 или 2 степени тяжести). Кроме того, отмечались повышение артериального давления и случаи кровотечений, по-видимому, связанные с применением Авастина, но они встречались редко. В этом исследовании также была обнаружена многообещающая клиническая активность — у 12 больных через 70 дней после начала лечения отмечалась стабилизация заболевания, а у 1 больного раком почки было отмечено небольшое объективное улучшение.

Комбинация Авастина в дозе 2.5 мг/кг с Кселодой в дозе 360 мг/кг угнетала рост перевиваемых злокачественных опухолей толстой кишки у «голых» мышей более эффективно и на более длительное время, чем каждый из препаратов в отдельности

В целом, доклинические данные по токсичности указывают на то, что Авастин, вероятно, будет хорошо переноситься

Самыми частыми нежелательными явлениями, возможно связанными с применением Авастина, были астения, головная боль, лихорадка, сыпь и тошнота (все — 1 или 2 степени тяжести)

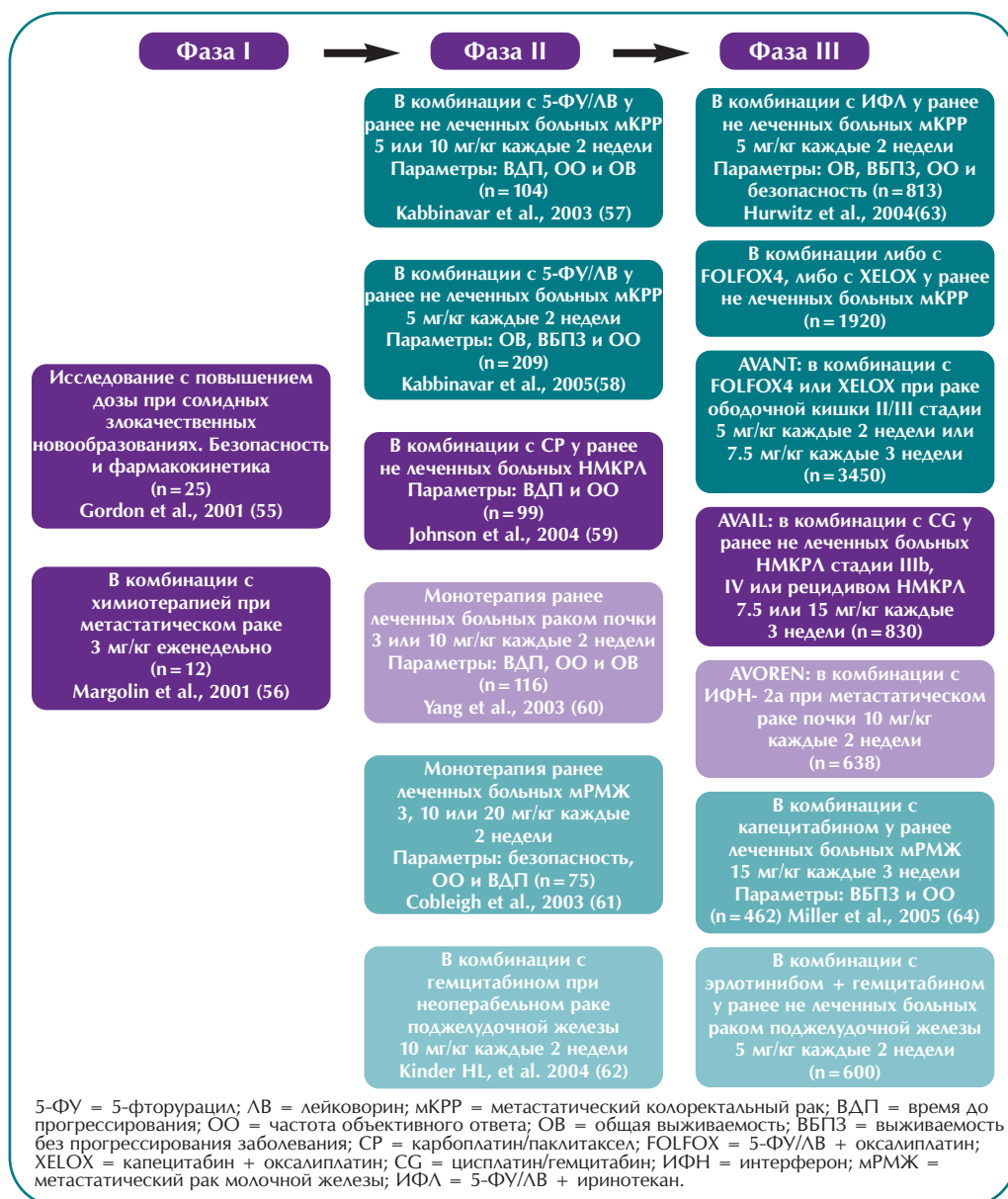


Рисунок 2.9. Обзор клинической разработки Авастина (55–64)

В исследовании I фазы по комбинированному применению Авастина с химиотерапией, Авастин назначали в дозе 3 мг/кг в/в один раз в неделю в течение 8 недель в сочетании с карбоплатином/паклитакселом, доксорубицином или 5-ФУ/ЛВ 12 больным с солидными опухолями (56). Это исследование показало, что Авастин не повышал частоту или степень тяжести ожидаемых побочных эффектов одновременно назначенного режима химиотерапии. Более того, никаких существенных токсических проявлений, связанных с Авастином, не наблюдалось. У трех больных (по одному на каждой схеме химиотерапии) отмечалось объективное улучшение, и они продолжали получать лечение Авастином вплоть до 40 недель. У этих больных никаких других симптомов токсичности не было, что позволяло предполагать вероятную хорошую переносимость длительной терапии Авастином.

Многообещающая клиническая активность Авастина, вкупе с его благоприятным профилем безопасности, позволили продолжать разработку Авастина в клинических исследованиях II и III фазы.

Авастин не повышал частоту или степень тяжести ожидаемых побочных эффектов одновременно назначенного режима химиотерапии

ГЛАВА 3

ПРИМЕНЕНИЕ АВАСТИНА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ

- При назначении в качестве терапии первой линии в комбинации с иринотеканом и режимами на основе 5-ФУ Авастин достоверно улучшает как выживаемость без прогрессирования заболевания, так и общую выживаемость больных метастатическим колоректальным раком.
- В исследовании III фазы у больных метастатическим колоректальным раком добавление Авастина к химиотерапии иринотеканом и 5-ФУ/ЛВ (режим ИФЛ) улучшало медиану общей выживаемости на 30% (4.7 месяца) – с 15.6 до 20.3 месяцев.
- Добавление Авастина к режиму ИФЛ также достоверно увеличивало медиану выживаемости без прогрессирования заболевания – на 71% (4.4 месяца), с 6.2 до 10.6 месяцев.
- В комбинации с 5-ФУ/ЛВ (схема Roswell Park) Авастин улучшал медиану общей выживаемости на 3.3 месяца (17.9 в сравнении с 14.6 месяцами), а медиану выживаемости без прогрессирования заболевания – на 3.2 месяца (8.8 в сравнении с 5.6 месяцами).
- Авастин в комбинации с химиотерапией улучшает выживаемость пациентов всех заранее выделенных подгрупп; эти преимущества не зависят от степени экспрессии VEGF.
- Положительный эффект от добавления Авастина к режимам ИФЛ и 5-ФУ/ЛВ, вместе с аналогичным улучшением выживаемости без прогрессирования заболевания и общей выживаемости, демонстрируют клиническую активность этого антиангиогенного препарата.
- Авастин в комбинации с в/в вводимыми 5-ФУ/ЛВ или в/в вводимыми 5-ФУ/ЛВ/иринотеканом показан в качестве терапии первой линии больных с метастатическим раком ободочной или прямой кишки.



Комбинация Авастина с 5-ФУ/ЛВ, с иринотеканом или без него, клинически и статистически значимо улучшает как общую выживаемость, так и выживаемость без прогрессирования заболевания, по сравнению с этими показателями при использовании только химиотерапии

Hurwitz et al. провели специальное рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование III фазы по применению режима ИФЛ с Авастином или без него в качестве терапии первой линии больных метастатическим колоректальным раком

Безопасность и эффективность Авастина у больных с ранее не леченным метастатическим колоректальным раком были продемонстрированы в нескольких клинических исследованиях II и III фазы (57, 58, 63). Эти исследования показали, что комбинация Авастина с 5-ФУ/ЛВ, с иринотеканом или без него, клинически и статистически значимо улучшает как общую выживаемость, так и выживаемость без прогрессирования заболевания, по сравнению с этими показателями при использовании только химиотерапии. Эти результаты, вместе с профилем безопасности комбинированных режимов, позволили зарегистрировать Авастин для первой линии терапии метастатического рака ободочной или прямой кишки, в сочетании с в/в вводимыми режимами на основе фторпиримидинов, с иринотеканом или без него. Самое крупное из этих исследований – основополагающее исследование III фазы, в котором изучали улучшение выживаемости при назначении Авастина в комбинации с режимом ИФЛ (режим Saltz), в сравнении с терапией только в режиме ИФЛ (63).

Улучшение выживаемости при метастатическом колоректальном раке: комбинация Авастина с иринотеканом

Hurwitz et al. провели специальное рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование III фазы по применению режима ИФЛ с Авастином или без него в качестве терапии первой линии больных метастатическим колоректальным раком (63). Незадолго до начала этого исследования было продемонстрировано улучшение выживаемости при использовании режима ИФЛ, в сравнении с режимом 5-ФУ/ЛВ (схема Мэйо), и в США он вошел в стандарты терапии больных ранее не леченным метастатическим колоректальным раком. Используемые режимы терапии представлены в Таблице 3.1.

Таблица 3.1. Режимы терапии, использовавшиеся в исследованиях II и III фазы по комбинированному применению Авастина с режимами ИФЛ или 5-ФУ/ЛВ

Режим ИФЛ	Режим 5-ФУ/ЛВ Roswell Park)	Авастин
5-ФУ в дозе 500 мг/м ² в виде 2-часовой в/в инфузии	5-ФУ в дозе 500 мг/м ² в виде 2-часовой в/в инфузии	В дозе 5 мг/кг через каждые 2 недели
ЛВ в дозе 20 мг/м ² струйно медленно	ЛВ в дозе 500 мг/м ² в/в в течение 1 часа	
Иринотекан в дозе 125 мг/м ² за 1.5 часа		
Введение еженедельно в течение 4 недель 6-недельного цикла	Введение еженедельно в течение 6 недель 8-недельного цикла	

Дизайн исследования

В это крупное, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование могли включаться ранее не леченные пациенты с метастатическим колоректальным раком, имевшие очаги с измеряемыми размерами. Критерии включения были следующими: возраст ≥ 18 лет, общее состояние по критериям Eastern Cooperative Oncology Group, или ECOG – 0 или 1 балл, ожидаемая продолжительность жизни > 3 месяцев и достаточно удовлетворительные показатели системы крови, функции печени и почек.

Основной целью данного исследования была продолжительность выживаемости. Вторичные параметры эффективности включали частоту объективного ответа (частичного и полного), выживаемость без прогрессирования заболевания, продолжительность объективного ответа, качество жизни и безопасность.

На момент начала этого исследования в сентябре 2000 г. не было никаких данных по безопасности комбинации режима ИФЛ с Авастином. Чтобы изучить этот вопрос, первоначальный дизайн исследования предусматривал наличие третьей

терапевтической группы (5-ФУ/ЛВ плюс Авастин) (Рисунок 3.1). После включения в каждую из трех терапевтических групп (5-ФУ/ЛВ плюс Авастин, ИФЛ и ИФЛ плюс Авастин) примерно 100 пациентов, запланированный протоколом промежуточный анализ безопасности, проведенный Комитетом по мониторингу данных по безопасности, показал, что комбинация ИФЛ с Авастином имеет приемлемый профиль безопасности. Как было указано в протоколе, после этого набор в группу 5-ФУ/ЛВ плюс Авастин был остановлен, а пациентов рандомизировали только в терапевтические группы на режим ИФЛ и режим ИФЛ плюс Авастин, до набора примерно 400 пациентов в каждую группу.

Пациентов лечили до момента прогрессирования болезни; в группе плацебо перевод на лечение Авастином не разрешался. Однако после прогрессирования заболевания пациенты, рандомизированные в группы Авастина, могли продолжать терапию Авастином в сочетании с терапией второй линии, на усмотрение лечащего врача.

Пациентов лечили до момента прогрессирования болезни; в группе плацебо перевод на лечение Авастином не разрешался

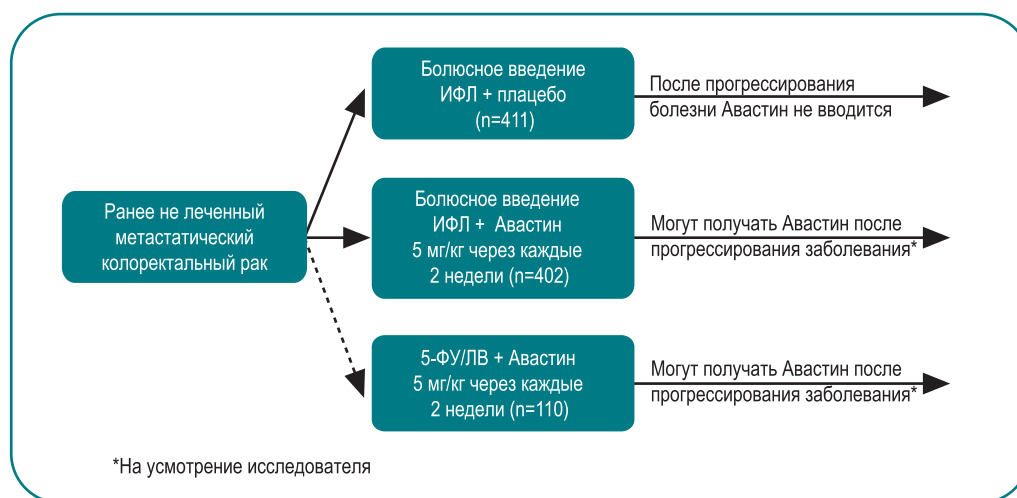


Рисунок 3.1. Дизайн исследования III фазы по терапии в режиме ИФЛ в комбинации с Авастином или без него у больных с ранее не леченным метастатическим колоректальным раком

Демографические характеристики пациентов

В общей сложности, в группу ИФЛ плюс плацебо было рандомизировано 411 больных, а в группу ИФЛ плюс Авастин – 402 больных, при этом суммарная популяция всех включенных больных (intent-to-treat) состояла из 813 пациентов. Исходные характеристики больных в двух группах были сопоставимыми (Таблица 3.2): в каждой группе одинаковое число больных было ранее прооперировано, либо получило лучевую терапию или адъювантную химиотерапию по поводу колоректального рака.

Исходные характеристики больных в двух группах были сопоставимыми

Эффективность Авастина в комбинации с ИФЛ

Добавление Авастина к режиму ИФЛ привело к достоверному улучшению главного параметра эффективности – общей выживаемости, а также выживаемости без прогрессирования заболевания, частоты объективного ответа и его продолжительности, по сравнению с этими показателями на режиме ИФЛ плюс плацебо (Таблица 3.3).

Влияние Авастина на общую выживаемость

При добавлении Авастина к режиму ИФЛ медиана выживаемости увеличилась на 30% – с 15.6 до 20.3 месяцев ($p < 0.001$; Рисунок 3.2). Такое улучшение выживаемости в группе ИФЛ в комбинации с Авастином соответствует снижению риска смерти на 34% ($p < 0.001$), по сравнению с таковым в группе, получавшей только режим ИФЛ. Как видно из кривых выживаемости Каплана-Майера (Рисунок 3.2), улучшение выживаемости отмечалось на ранних этапах лечения и сохранялось на протяжении исследования. Годичная выживаемость больных, получавших ИФЛ в комбинации с Авастином, равнялась 74.3%, а у больных, получавших только режим ИФЛ, – 63.4%.

При добавлении Авастина к режиму ИФЛ медиана выживаемости увеличилась на 30% – с 15.6 до 20.3 месяцев ($p < 0.001$)



Таблица 3.2. Исходные характеристики 813 больных, набранных в исследование III фазы по терапии в режиме ИФЛ в комбинации с Авастином или без него (63)

	ИФЛ + плацебо (n = 411)*	ИФЛ + Авастин (n = 402)*
Медиана возраста, лет (диапазон)	59.2 (21–83)	59.5 (23–86)
Пол (%)		
мужчины	60	59
женщины	40	41
Общее состояние по критериям ECOG (%)		
0	55	58
1	44	41
2	0.5	0.2
Адъювантная химиотерапия (%)	28	24
Число областей метастазирования (%)		
1	39	37
> 1	61	63
Локализация первичной опухоли (%)		
Ободочная кишка	81	77
Прямая кишка	19	23

*Популяция всех включенных больных

Таблица 3.3. Сравнение клинических показателей эффективности у больных метастатическим колоректальным раком, получавших лечение в режиме ИФЛ с Авастином или без него (63)

	ИФЛ + плацебо (n = 411)	ИФЛ + Авастин (n = 402)
Суммарная частота объективного ответа (%)	34.8	44.8
95% ДИ	30.2-39.6	39.9-49.8
Полный объективный ответ (%)	2.2	3.7
Частичный объективный ответ (%)	32.6	41.0
Величина P	-	0.004
Длительность объективного ответа (месяцы)	7.1	10.4
95% ДИ	6.0-9.1	9.3-11.7
Величина P	-	0.001

ДИ = доверительный интервал

Влияние Авастина на другие параметры клинической эффективности

У больных, получавших режим ИФЛ плюс Авастин, продолжительность выживаемости без прогрессирования заболевания была достоверно больше, чем у пациентов, получавших режим ИФЛ плюс плацебо (10.6 и 6.2 месяцев, соответственно), что означало снижение риска прогрессирования на 46% (отношение риска = 0.54; $p < 0.001$; Рисунок 3.3). Важно отметить, что у пациентов, получавших режим ИФЛ плюс Авастин, выживаемость без прогрессирования заболевания была больше, чем на любой другой схеме лечения из изученных на сегодняшний день (63).

Добавление Авастина также повышало суммарную частоту объективного ответа (44.8% в сравнении с 34.8%, $p = 0.004$). Продолжительность объективного ответа у больных на режиме ИФЛ в комбинации с Авастином была на 3.3 месяца больше, чем у больных, получавших ИФЛ плюс плацебо, что означало повышение на 38% ($p = 0.001$). Наконец, медиана продолжительности лечения Авастином в группе ИФЛ плюс Авастин была больше, чем в группе, получавшей только режим ИФЛ (40.4 в сравнении с 27.6 недели) (63).

Важно отметить, что у пациентов, получавших режим ИФЛ плюс Авастин, выживаемость без прогрессирования заболевания была больше, чем на любой другой схеме лечения из изученных на сегодняшний день

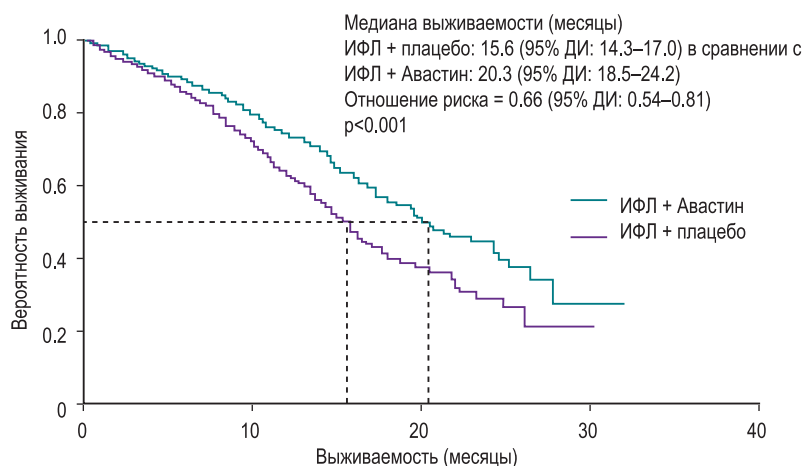


Рисунок 3.2. Общая выживаемость пациентов с метастатическим колоректальным раком, получавших лечение в режиме ИФЛ в комбинации с Авастином или без него (63). Воспроизводится с разрешения. © 2004 Медицинское общество Массачусетса. Все права сохранены

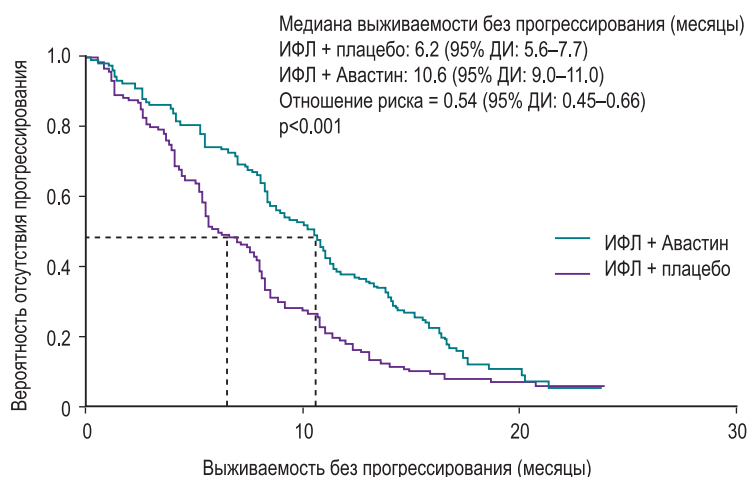


Рисунок 3.3. Выживаемость без прогрессирования заболевания у пациентов с метастатическим колоректальным раком, получавших лечение в режиме ИФЛ в комбинации с Авастином или без него (63). Воспроизводится с разрешения. © 2004 Медицинское общество Массачусетса. Все права сохранены

Влияние Авастина в заранее определенных подгруппах больных

Добавление Авастина к режиму ИФЛ удлиняло сроки выживания во всех заранее определенных протоколом подгруппах больных, о чем судили по отношению риска < 1 (это означало увеличение выживаемости больных, получавших режим ИФЛ в комбинации с Авастином, по сравнению с выживаемостью больных, получавших ИФЛ плюс плацебо; Таблица 3.4) (65).

Увеличение выживаемости отмечалось как у мужчин, так и у женщин, получавших режим ИФЛ в комбинации с Авастином, по сравнению с этим показателем у пациентов, получавших ИФЛ плюс плацебо. Добавление Авастина к режиму ИФЛ также улучшало выживаемость больных с общим состоянием по критериям ECOG = 1, у больных, ранее перенесших адъювантную терапию, и у пациентов, у которых первичная опухоль поражала и ободочную, и прямую кишку. Как можно видеть из

Добавление Авастина к режиму ИФЛ удлиняло сроки выживания во всех заранее определенных протоколом подгруппах больных

Таблица 3.4. Выживаемость больных с метастатическим колоректальным раком, получающих терапию в режиме ИФЛ с Авастином или без него, в зависимости от исходных факторов риска (65)

Исходные характеристики	Всего n	ИФЛ/платцебо		ИФЛ/Авастин		Отношение риска	(95% CI)
		n	Медиана (месяцы)	n	Медиана (месяцы)		
Все пациенты	813	411	15.61	402	20.34	0.67	(0.55-0.82)
Общее состояние по ECOG							
0	461	227	17.87	234	24.18	0.66	(0.49-0.88)
≥ 1	352	184	12.12	168	14.92	0.69	(0.53-0.90)
Число регионов метастазирования							
1	306	159	17.94	147	20.5	0.75	(0.53-1.04)
> 1	507	252	14.59	255	19.91	0.62	(0.49-0.80)
Локализация первичной опухоли							
Ободочная кишка	644	334	15.7	310	19.52	0.74	(0.59-0.92)
Прямая кишка	169	77	14.92	92	24.15	0.47	(0.30-0.73)
Возраст (лет)							
< 40	35	17	15.61	18	22.83	0.50	(0.19-1.30)
40-64	507	253	15.8	254	19.61	0.71	(0.55-0.92)
≥ 65	271	141	14.92	130	24.15	0.61	(0.43-0.87)
Пол							
женщины	328	163	15.7	165	18.66	0.73	(0.54-0.99)
мужчины	485	248	15.44	237	21.22	0.64	(0.49-0.83)
Раса							
белая	645	328	15.28	317	19.61	0.68	(0.55-0.85)
прочие	168	83	17.45	85		0.61	(0.38-0.98)
Ранее проведенная адъювантная терапия							
да	209	113	17.64	96	21.62	0.64	(0.42-0.97)
нет	604	298	14.62	306	19.42	0.67	(0.53-0.84)
Длительность метастатической стадии болезни (месяцы)							
< 12	760	386	15.7	374	19.91	0.71	(0.58-0.87)
≥ 12	53	25	14.65	28	24.54	0.29	(0.13-0.66)
Исходный уровень альбумина							
< медианы	305	156	11.2	149	14.32	0.67	(0.51-0.89)
> медианы	476	236	21.72	240	24.54	0.66	(0.49-0.89)
Исходная активность щелочной фосфатазы							
< медианы	385	195	17.18	190	24.15	0.63	(0.46-0.86)
≥ медианы	397	197	14	200	19.42	0.69	(0.53-0.90)
Исходная активность ЛДГ							
< медианы	386	189	20.44	197	24.15	0.67	(0.48-0.92)
≥ медианы	391	200	13.93	191	16.69	0.67	(0.52-0.88)
Длительность заболевания (месяцы)							
< 12	527	260	14.59	267	18.66	0.72	(0.56-0.91)
≥ 12	285	151	17.02	134	24.15	0.57	(0.40-0.82)
ПЛА маркерных очагов (см)							
< медианы	400	199	20.4	201	24.15	0.77	(0.57-1.04)
≥ медианы	410	209	13.83	201	18.46	0.60	(0.46-0.78)
Ранее проводившаяся лучевая терапия							
да	119	59	14.92	60	21.62	0.64	(0.38-1.09)
нет	694	352	15.64	342	19.91	0.67	(0.54-0.84)

ЛДГ = лактатдегидрогеназа
ПЛА = пробная лимфаденэктомия



Таблицы 3.4, ни одна из исходных характеристик самого заболевания или пациента существенно не влияла на эффективность Авастина (65).

Проведенные в этом исследовании выделение опухолевой ДНК и изучение молекулярных характеристик опухоли также продемонстрировали увеличение выживаемости при лечении ИФЛ в комбинации с Авастином, независимо от наличия K-ras, b-raf или мутации p53, экспрессии p53 или экспрессии VEGF (66). По данным этого анализа можно прийти к заключению, что исходная степень экспрессии VEGF необязательно бывает надежным прогностическим фактором терапевтической эффективности Авастина у больных метастатическим колоректальным раком.

Эффекты лечения, проведенного после прогрессирования

В этом исследовании III фазы многие больные после прогрессирования болезни продолжали получать терапию второй линии (56% больных, получавших до того режим ИФЛ в комбинации с Авастином, и 55% больных, получавших режим ИФЛ плюс плацебо) (63). В общей сложности, 24% больных, набранных в группу ИФЛ в комбинации с Авастином, и 27% больных, набранных в группу ИФЛ плюс плацебо, получали терапию второй линии на основе оксалиплатина. Таким образом, терапия второй линии, оказывающая значительный эффект на исходы (67), была в двух группах сопоставимой. Это свидетельствовало о том, что выявленное улучшение выживаемости было обусловлено только лишь добавлением Авастина.

Кроме того, при проведении не запланированного протоколом анализа оказалось, что у больных, получавших режим ИФЛ в комбинации с Авастином, а потом – терапию второй линии на основе оксалиплатина, общая выживаемость была лучше (медиана 25.1 месяца), чем у больных, не получавших терапию второй линии на основе оксалиплатина (Таблица 3.5). Эти результаты совпадают с данными Grothey et al., которые проанализировали исследования, где для лечения метастатического колоректального рака использовались разные режимы химиотерапии (67). Эти авторы установили, что применение всех активных препаратов (5-ФУ, иринотекана и оксалиплатина) крайне важно для достижения максимальной выживаемости, и что последовательность применения этих режимов химиотерапии не влияет на исходы.

Таблица 3.5. Исходы лечения больных в зависимости от терапии, проводимой после прогрессирования заболевания (ТППЗ)

Терапевтическая группа/подгруппа	Выживаемость без прогрессирования заболевания после терапии первой линии (месяцы)	Общая выживаемость (месяцы)
ИФЛ + плацебо (411)	6.2	15.6
ТППЗ без оксалиплатина (122)	5.7	15.8
ТППЗ с оксалиплатином (109)	7.4	22.2
ИФЛ + Авастин (402)	10.6	20.3
ТППЗ без оксалиплатина (125)	10.1	19.6
ТППЗ с оксалиплатином (97)	9.4	25.1

Влияние терапии второй линии на общую выживаемость также привело Grothey et al. к заключению, что выживаемость без прогрессирования заболевания может быть более адекватным показателем активности препаратов для терапии первой линии при метастатическом колоректальном раке (67). В данном исследовании выживаемость без прогрессирования заболевания в группе, получавшей режим ИФЛ в комбинации с Авастином, была выше, чем в любом другом опубликованном исследовании III фазы, а ее абсолютное увеличение (4.4 месяца) было аналогично увеличению медианы общей выживаемости (4.7 месяца) (63). Эти наблюдения подтверждают вывод о том, что преимущества, полученные в исследовании III фазы, обусловлены добавлением Авастина к химиотерапии первой линии, а не какими-либо различиями использованных режимов терапии второй линии.

Можно прийти к заключению, что исходная степень экспрессии VEGF необязательно бывает надежным прогностическим фактором терапевтической эффективности Авастина у больных метастатическим колоректальным раком

У больных, получавших режим ИФЛ в комбинации с Авастином, а потом – терапию второй линии на основе оксалиплатина, общая выживаемость была лучше (медиана 25.1 месяца), чем у больных, не получавших терапию второй линии на основе оксалиплатина



В первом исследовании II фазы по оценке эффективности Авастина применялись две дозы Авастина (5 мг/кг или 10 мг/кг каждые 2 недели) в комбинации с режимом 5-ФУ/ЛВ, в сравнении с монотерапией 5-ФУ, в качестве терапии первой линии больных метастатическим колоректальным раком

Авастин в комбинации с режимом 5-ФУ/ЛВ: сочетанное повышение эффективности

Два рандомизированных исследования II фазы продемонстрировали существенное повышение эффективности при комбинации Авастина с режимом 5-ФУ/ЛВ в качестве терапии первой линии метастатического колоректального рака (57, 58). Хотя режим 5-ФУ/ЛВ длительное время является стандартом терапии во всем мире, схема Roswell Park, использовавшаяся в этих исследованиях, не является стандартной за пределами США.

Авастин в комбинации с режимом 5-ФУ/ЛВ в качестве терапии первой линии при метастатическом колоректальном раке (57)

В первом исследовании II фазы по оценке эффективности Авастина применялись две дозы Авастина (5 мг/кг или 10 мг/кг каждые 2 недели) в комбинации с режимом 5-ФУ/ЛВ, в сравнении с монотерапией 5-ФУ, в качестве терапии первой линии больных метастатическим колоректальным раком (Рисунок 3.4).

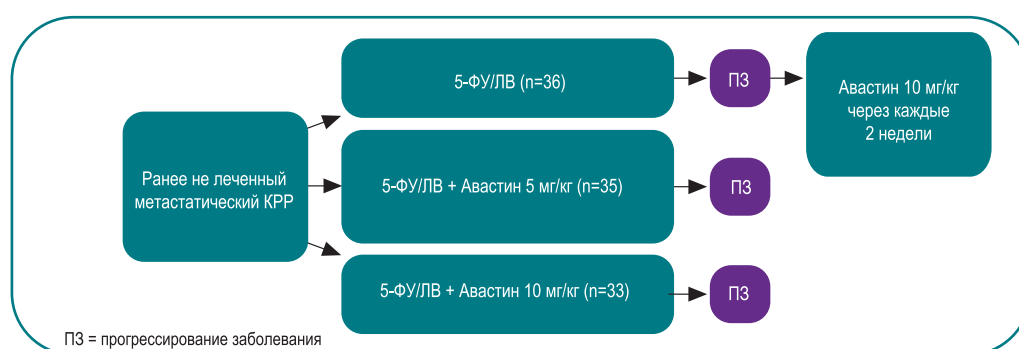


Рисунок 3.4. Дизайн исследования II фазы по применению режима 5-ФУ/ЛВ в комбинации с Авастином или без него у больных с ранее не леченным метастатическим колоректальным раком (57)

В исследование набирали больных с распространенным метастатическим колоректальным раком, с общим состоянием по критериям ECOG = 0 или 1 баллу, ранее не получавших химиотерапию по поводу метастатической стадии болезни. В исследовании было три терапевтических группы, причем все больные получали режим 5-ФУ/ЛВ Roswell Park (Таблица 3.1). Больные получали только режим 5-ФУ/ЛВ или в комбинации с Авастином в дозах 5 мг/кг или 10 мг/кг в виде непрерывной 90-минутной в/в инфузии через каждые 2 недели до прогрессирования заболевания или до 48 недели, в зависимости от того, что происходило раньше (Рисунок 3.4).

Главными критериями эффективности в этом исследовании были время до прогрессирования заболевания и частота объективного ответа (полного или частичного). Вторичными параметрами эффективности были общая выживаемость и продолжительность объективного ответа.

Важно отметить, что в этом исследовании пациентам, получавшим только режим 5-ФУ/ЛВ, после прогрессирования болезни давали возможность перейти в другую терапевтическую группу на монотерапию Авастином. Этот перекрест терапии вносит систематическую ошибку в оценку положительной динамики выживаемости в группе Авастина, по сравнению с группой монотерапии 5-ФУ/ЛВ. Пациенты, у которых был получен объективный ответ (стабилизация заболевания или улучшение) при лечении 5-ФУ/ЛВ в комбинации с Авастином, а также больные с прогрессированием заболевания в пределах 6 месяцев после введения последней дозы Авастина, могли продолжать терапию Авастином в открытом исследовании.

В одну из трех терапевтических групп были рандомизированы 104 пациента. После прогрессирования заболевания 22 из 36 больных, вначале рандомизированных в контрольную (5-ФУ/ЛВ) группу, получали Авастин (10 мг/кг через каждые 2 недели), в соответствии с перекрестным дизайном исследования. Три терапевтические группы были не вполне сопоставимы по демографическим характеристикам пациентов, которые могли повлиять на клинический исход. По сравнению с контрольной группой, в группе Авастина было:

Важно отметить, что в этом исследовании пациентам, получавшим только режим 5-ФУ/ЛВ, после прогрессирования болезни давали возможность перейти в другую терапевтическую группу на монотерапию Авастином

- больше пациентов с низким исходным уровнем альбумина (прогностический маркер неблагоприятного исхода)
- более высокий процент женщин
- меньше пациентов, перенесших хирургическое вмешательство
- больше пациентов с метастазами в печень или легкие.

Кроме того, в группе Авастина в дозе 10 мг/кг было больше пациентов с более высоким баллом общего состояния по критериям ECOG, чем в двух других терапевтических группах.

Влияние Авастина на результаты лечения больных

Добавление любой дозы Авастина к режиму 5-ФУ/ЛВ улучшало клинические результаты, причем доза 5 мг/кг оказалась наиболее эффективной.

У больных, получавших Авастин в дозе 5 мг/кг через каждые 2 недели, время до прогрессирования заболевания было достоверно большим, чем у пациентов, получавших только режим 5-ФУ/ЛВ: медианы времени до прогрессирования равнялись 9.0 и 5.2 месяцев, соответственно ($p = 0.005$; Таблица 3.6). Медиана времени до прогрессирования заболевания у больных, получавших Авастин в дозе 10 мг/кг через каждые 2 недели, составила 7.2 месяцев. После внесения поправки на исходный уровень альбумина (маркер более неблагоприятного исхода) риск прогрессирования в группе 5 мг/кг был на 61% ниже ($p = 0.002$, по сравнению с контрольной группой), а в группе 10 мг/кг – на 46% ниже ($p = 0.052$, по сравнению с контролем). При объединении данных по двум группам терапии Авастином выяснилось, что у пациентов, получавших Авастин, риск прогрессирования был на 55% ниже, чем в контроле ($p = 0.003$; Таблица 3.6). Частота объективного ответа также была выше у больных, получавших любую дозу Авастина (40% в группе с дозой 5 мг/кг и 24% в группе с дозой 10 мг/кг), чем у больных из группы 5-ФУ/ЛВ (17%) (Таблица 3.6).

В группах Авастина отмечалась тенденция к увеличению медианы общей выживаемости, со снижением вероятности летального исхода в группе Авастина 5 мг/кг на 37%, по сравнению с группой 5-ФУ/ЛВ (Таблица 3.6). Отсутствие статистически достоверного улучшения выживаемости, вероятно, обусловлено небольшим числом набранных больных и тем, что пациентам разрешалось переходить из группы 5-ФУ/ЛВ в группу терапии Авастином.

Остается неясным, почему Авастин в дозе 5 мг/кг продемонстрировал более высокую эффективность, чем в дозе 10 мг/кг. Возможно, эта разница была случайной и связанной с небольшим числом больных в каждой группе. С другой стороны, неполная сопоставимость групп после рандомизации могла означать, что в группу терапии Авастином в дозе 10 мг/кг попало больше больных с неблагоприятными прогностическими факторами.

С учетом этих данных, для дальнейших исследований (в том числе, для исследования III фазы с использованием режима ИФЛ в комбинации с Авастином) была выбрана доза Авастина 5 мг/кг через каждые 2 недели.

Таблица 3.6. Сравнение клинических показателей эффективности у больных метастатическим колоректальным раком, получавших терапию в режиме 5-ФУ/ЛВ с Авастином или без него (57)

	5-ФУ/ЛВ + Авастин			Две группы вместе (n = 68)
	5-ФУ/ЛВ (n = 36)	5 мг/кг (n = 35)	10 мг/кг (n = 33)	
Частота подтвержденного объективного ответа (%)	17	40	24	32
P в сравнении с контрольной группой	-	0.029	0.434	0.086
Медиана времени до прогрессирования (месяцы)	5.2	9.0	7.2	7.4
P в сравнении с контрольной группой	-	0.005	0.217	0.013
Медиана выживаемости (месяцы)	13.8	21.5	16.1	
P в сравнении с контрольной группой	-	0.137	0.582	

Добавление любой дозы Авастина к режиму 5-ФУ/ЛВ улучшало клинические результаты, причем доза 5 мг/кг оказалась наиболее эффективной

С учетом этих данных, для дальнейших исследований была выбрана доза Авастина 5 мг/кг через каждые 2 недели



В плацебо-контролируемом исследовании II фазы изучали также преимущества Авастина в комбинации с режимом 5-ФУ/ЛВ у больных с ранее не леченным метастатическим колоректальным раком, которым не могла быть назначена терапия иринотеканом

Авастин в комбинации с 5-ФУ/ЛВ у больных с метастатическим колоректальным раком, не переносящих иринотекан

Хотя добавление иринотекана к режиму 5-ФУ/ЛВ продемонстрировало четкие преимущества, токсичность иринотекана делает его неподходящим препаратом для лечения некоторых больных. Считается, что пациенты с неудовлетворительным общим состоянием или ранее перенесшие лучевую терапию на область живота или таза имеют повышенный риск токсичности иринотекана и поэтому не подходят для назначения режима ИФЛ. Вследствие этого в плацебо-контролируемом исследовании II фазы изучали также преимущества Авастина в комбинации с режимом 5-ФУ/ЛВ у больных с ранее не леченным метастатическим колоректальным раком, которым не могла быть назначена терапия иринотеканом (58). Следует отметить, что эти пациенты находятся в более тяжелом состоянии и имеют худший прогноз, чем больные, которым терапию иринотеканом проводить можно.

Дизайн исследования

Все включенные в исследование пациенты расценивались как не подходящие для терапии первой линии иринотеканом. Набранные в исследование пациенты должны были удовлетворять хотя бы одному из следующих критериев:

- возраст ≥ 65 лет
- общее состояние по критериям ECOG = 1 или 2
- уровень альбумина в сыворотке ≤ 3.5 г/дл
- ранее перенесенная лучевая терапия на область живота или таза.

Пациенты были рандомизированы на терапию 5-ФУ/ЛВ (схема Roswell Park) в комбинации или с плацебо, или с Авастином (в дозе 5 мг/кг в виде непрерывной 90-минутной в/в инфузии через каждые 2 недели) в качестве терапии первой линии метастатического колоректального рака (Рисунок 3.5). Главным критерием эффективности была общая выживаемость, а вторичные параметры эффективности включали частоту объективного ответа (полный или частичный объективный ответ), время до прогрессирования заболевания и продолжительность объективного ответа.

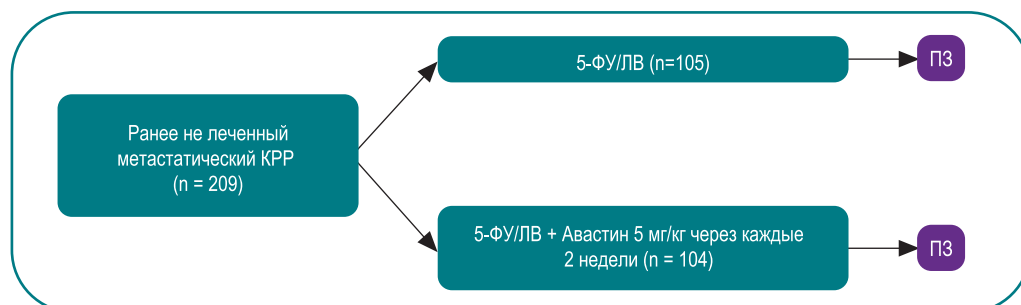


Рисунок 3.5. Дизайн исследования II фазы по применению режима 5-ФУ/ЛВ в комбинации с Авастином или без него у больных с ранее не леченным метастатическим колоректальным раком, которым не могла быть назначена терапия иринотеканом (58)

В общей сложности 209 пациентов было рандомизировано: 105 – на терапию 5-ФУ/ЛВ в комбинации с плацебо и 104 – на 5-ФУ/ЛВ в комбинации с Авастином. Пациенты в этом исследовании были старше, чем в других исследованиях Авастина при метастатическом колоректальном раке (медиана возраста равнялась 73 годам [диапазон 41–90] в группе 5-ФУ/ЛВ + плацебо и 72 годам [диапазон 35–89] в группе Авастин + 5-ФУ/ЛВ). Большинство исходных характеристик пациентов в двух группах были хорошо сопоставимы (включая общее состояние по критериям ECOG и ранее проведенную лучевую терапию). Однако в группе 5-ФУ/ЛВ в комбинации с Авастином было больше больных с уровнем альбумина в сыворотке ≤ 3.5 г/дл.

Влияние Авастина на общую выживаемость и время до прогрессирования заболевания

Медиана общей выживаемости у больных, получавших Авастин в комбинации с 5-ФУ/ЛВ, была больше (16.6 месяцев), чем у пациентов, леченных 5-ФУ/ЛВ + плацебо (12.9 месяцев)

Медиана общей выживаемости у больных, получавших Авастин в комбинации с 5-ФУ/ЛВ, была больше (16.6 месяцев), чем у пациентов, леченных 5-ФУ/ЛВ + плацебо (12.9 месяцев)

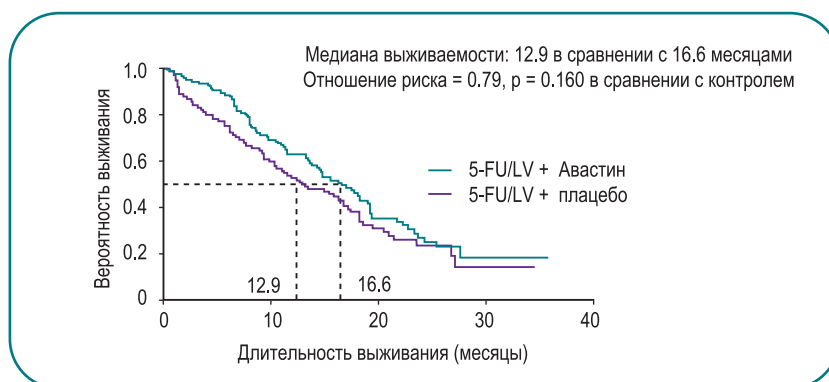


Рисунок 3.6. Общая выживаемость больных метастатическим колоректальным раком, с противопоказаниями к терапии иринотеканом, которые получали режим 5-ФУ/ЛВ в комбинации с Авастином или без него (68).

Таблица 3.7. Сравнение клинических показателей эффективности у больных метастатическим колоректальным раком, с противопоказаниями к терапии иринотеканом, которые получали режим 5-ФУ/ЛВ в комбинации с Авастином или без него (68)

	5-ФУ/ЛВ	5-ФУ/ЛВ + Авастин	Отношение риска	Величина Р
Рандомизировано (n)	105	104		
Медиана выживаемости (месяцы)	12.9	16.6	0.79	0.160
Выживаемость без прогрессирования (месяцы)	5.5	9.2	0.50	0.0002
Суммарная частота объективного ответа (полного + частичного) (месяцы) (%)	15.2	26.0		0.0552
Длительность объективного ответа (месяцы)	6.8	9.2	0.42	0.088

(12.9 месяцев), однако это улучшение не достигало статистической значимости (Рисунок 3.6, Таблица 3.7). Следует также отметить, что статистическая мощность этого исследования позволяла выявить изменение выживаемости от 8.5 месяцев в группе 5-ФУ/ЛВ до 14 месяцев в группе Авастина. Сроки выживания были значительно больше в группе 5-ФУ/ЛВ, что делало этот параметр весьма амбициозным. Улучшение выживаемости, равное 3.7 месяцев, сходное с улучшением, полученным в других исследованиях, является клинически значимым для этой категории больных.

Включение Авастина в схемы терапии первой линии (5-ФУ/ЛВ) статистически достоверно увеличило выживаемость без прогрессирования заболевания – с 5.5 месяцев (при лечении в режиме 5-ФУ/ЛВ плюс плацебо) до 9.2 месяцев (отношение риска = 0.50; $p = 0.0002$) (Рисунок 3.7; Таблица 3.7). Суммарная частота объективного ответа также была выше у больных, получавших Авастин в комбинации с 5-ФУ/ЛВ (26%), по сравнению с этим показателем при лечении 5-ФУ/ЛВ в комбинации с плацебо (15%; $p = 0.055$; Таблица 3.7).

Эти наблюдения за больными с неблагоприятными исходными характеристиками совпадают с результатами исследования III фазы, продемонстрировавшими, что лечение Авастином дает преимущества всем категориям пациентов.

Комбинированный анализ Авастина с монотерапией 5-ФУ/ЛВ

Дизайн исследования

Из-за относительно небольшого числа больных в исследованиях Авастина в комбинации с 5-ФУ/ЛВ пришлось провести комбинированный анализ результатов

Включение Авастина в схемы терапии первой линии (5-ФУ/ЛВ) привело к статистически достоверному увеличению выживаемости без прогрессирования заболевания – с 5.5 месяцев (при лечении в режиме 5-ФУ/ЛВ плюс плацебо) до 9.2 месяцев

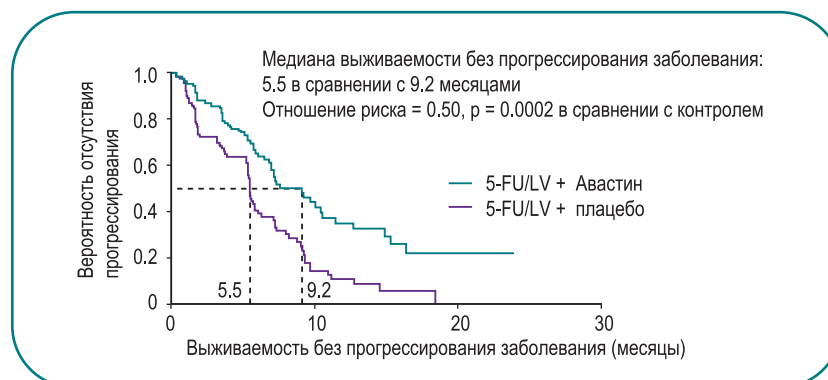


Рисунок 3.7. Выживаемость без прогрессирования заболевания у больных метастатическим колоректальным раком, с противопоказаниями к терапии иринотеканом, которые получали режим 5-ФУ/ЛВ в комбинации с Авастином или без него (68)

исследований II и III фазы у больных с метастатическим колоректальным раком, получавших лечение в режимах ИФЛ или 5-ФУ/ЛВ, с Авастином или без него. Включение больных в этот анализ подробно представлено в Таблице 3.8. Если же говорить коротко, то:

- в комбинированную контрольную группу вошли пациенты, рандомизированные на лечение в режиме 5-ФУ/ЛВ или ИФЛ
- группа сравнения включала пациентов, рандомизированных на лечение в режиме 5-ФУ/ЛВ в комбинации с Авастином в дозе 5 мг/кг через каждые 2 недели.

Таблица 3.8. Комбинированный анализ терапевтических групп в исследованиях по монотерапии в режиме 5-ФУ/ЛВ в комбинации с Авастином и без него

Исследование и включенные пациенты	Контрольная группа	Группа Авастина
Hurwitz et al., 2004 (63) Исследование III фазы у пациентов ранее не леченных по поводу метастатического КРР	ИФЛ + плацебо (n = 100) В анализ вошли только больные, включенные одновременно с получавшими 5-ФУ/ЛВ и Авастин	5-ФУ/ЛВ + Авастин 5 мг/кг (n = 110). Больных включали в эту группу до прекращения набора по решению Комитета по анализу данных о безопасности
Kabbinavar et al., 2003 (57) Исследование II фазы у пациентов ранее не леченных по поводу метастатического КРР	Режим 5-ФУ/ЛВ Roswell Park (n = 36)	5-ФУ/ЛВ + Авастин 5 мг/кг (n = 35)
Kabbinavar et al., 2005 (58) Исследование II фазы у пациентов ранее не леченных по поводу метастатического КРР, которым не могла быть назначена терапия иринотеканом	Режим 5-ФУ/ЛВ Roswell Park (n = 105)	5-ФУ/ЛВ + Авастин 5 мг/кг (n = 104)
Объединенный анализ	Комбинированная контрольная группа: пациенты, рандомизированные на лечение в режиме 5-ФУ/ЛВ или ИФЛ (n = 241)	Пациенты, рандомизированные на лечение 5-ФУ/ЛВ + Авастин 5 мг/кг каждые 2 недели (n = 249)

Объединение данных этих трех исследований со сходным дизайном дает более надежную оценку эффективности при добавлении Авастина к 5-ФУ/ЛВ, в сравнении с «комбинированной контрольной группой», получавшей режим 5-ФУ/ЛВ или ИФЛ

Объединение данных этих трех исследований со сходным дизайном дает более надежную оценку эффективности при добавлении Авастина к 5-ФУ/ЛВ, в сравнении с «комбинированной контрольной группой», получавшей режим 5-ФУ/ЛВ или ИФЛ. Однако включение в контрольную группу больных, получавших лечение в режиме ИФЛ, приводит к систематической ошибке анализа, уменьшающей амплитуду положительного эффекта Авастина (69).

Демографические характеристики

Исходные характеристики пациентов в двух группах были сходными, сопоставимой была и продолжительность заболевания (69).

Результаты

Объединенные данные этих исследований показывают, что Авастин в комбинации с 5-ФУ/ЛВ достоверно улучшает общую выживаемость и время до прогрессирования заболевания, по сравнению с монотерапией в режиме 5-ФУ/ЛВ. Комбинированный анализ показывает, что при добавлении Авастина (в дозе 5 мг/кг через каждые 2 недели) к режиму 5-ФУ/ЛВ медиана общей выживаемости увеличилась с 14,6 до 17,9 месяцев ($p = 0.0081$; Рисунок 3.8). Это соответствует снижению риска летального исхода в группе Авастина + 5-ФУ/ЛВ на 26%, по сравнению с этим показателем в группе монотерапии 5-ФУ/ЛВ.

Выживаемость без прогрессирования заболевания также увеличилась с 5,6 месяцев на монотерапии в режиме 5-ФУ/ЛВ до 8,8 месяцев в группе комбинированной терапии Авастином + 5-ФУ/ЛВ ($p = 0.0001$) (Рисунок 3.9). Это соответствует снижению риска прогрессирования в группе комбинированной терапии Авастином + 5-ФУ/ЛВ на 37%.

Комбинированный анализ показывает, что при добавлении Авастина (в дозе 5 мг/кг через каждые 2 недели) к режиму 5-ФУ/ЛВ медиана общей выживаемости увеличилась с 14,6 до 17,9 месяцев ($p = 0.0081$)

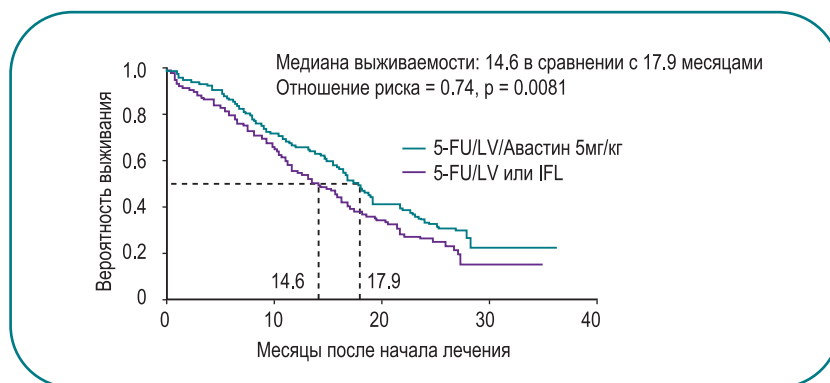


Рисунок 3.8. Общая выживаемость больных метастатическим колоректальным раком, получавших терапию в режиме 5-ФУ/ЛВ в комбинации с Авастином или без него: комбинированный анализ

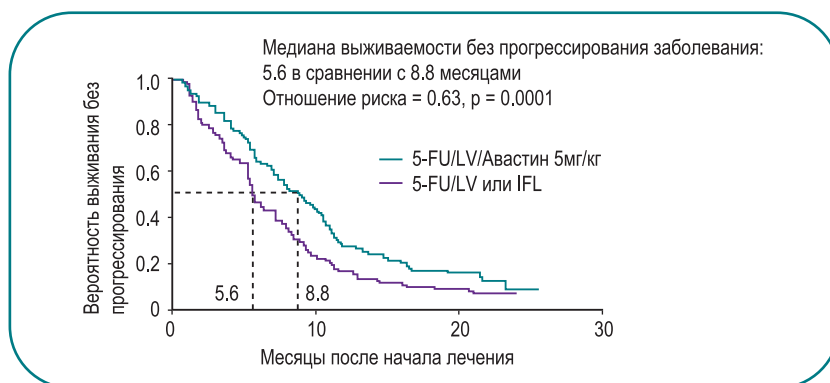


Рисунок 3.9. Выживаемость без прогрессирования заболевания у больных метастатическим колоректальным раком, получавших терапию в режиме 5-ФУ/ЛВ в комбинации с Авастином или без него: комбинированный анализ



Авастин в комбинации с в/в фторпиримидинами (в сочетании с иринотеканом или без него) как эффективный вариант терапии первой линии при метастатическом колоректальном раке

Все проведенные до настоящего момента исследования по терапии первой линии больных метастатическим колоректальным раком показывают, что добавление Авастина к химиотерапии дает преимущества, как в плане общей выживаемости, так и выживаемости без прогрессирования заболевания

Все проведенные до настоящего момента исследования по терапии первой линии больных метастатическим колоректальным раком показывают, что добавление Авастина к химиотерапии дает преимущества, как в плане общей выживаемости, так и выживаемости без прогрессирования заболевания. На Рисунках 3.10 и 3.11 показано, что отношения риска для общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования заболевания постоянно ниже 1, что отражает преимущества в плане выживаемости при использовании комбинаций, содержащих Авастин. Доверительные интервалы обычно не пересекают отношение риска, равное 1, что указывает на то, что разница общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования заболевания является реальной.

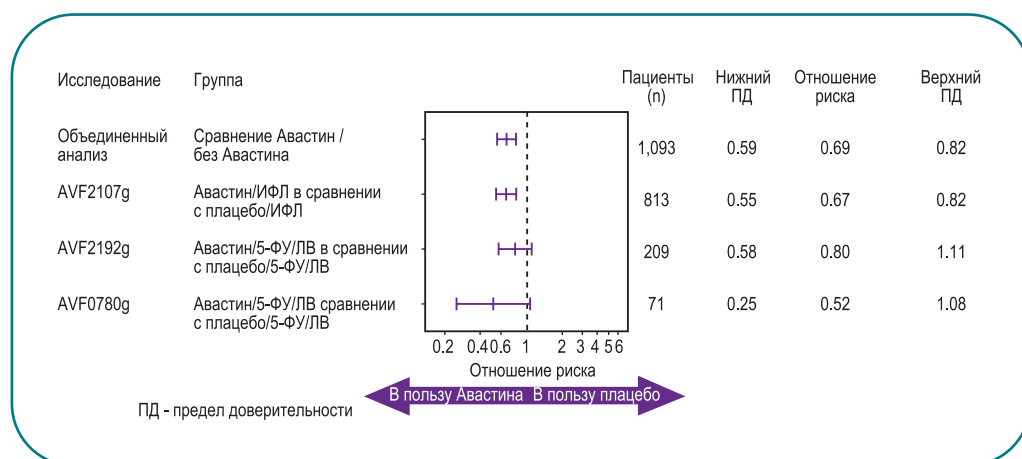


Рисунок 3.10. Отношения риска для общей выживаемости при добавлении Авастина к химиотерапии в режимах ИФЛ и 5-ФУ/ЛВ

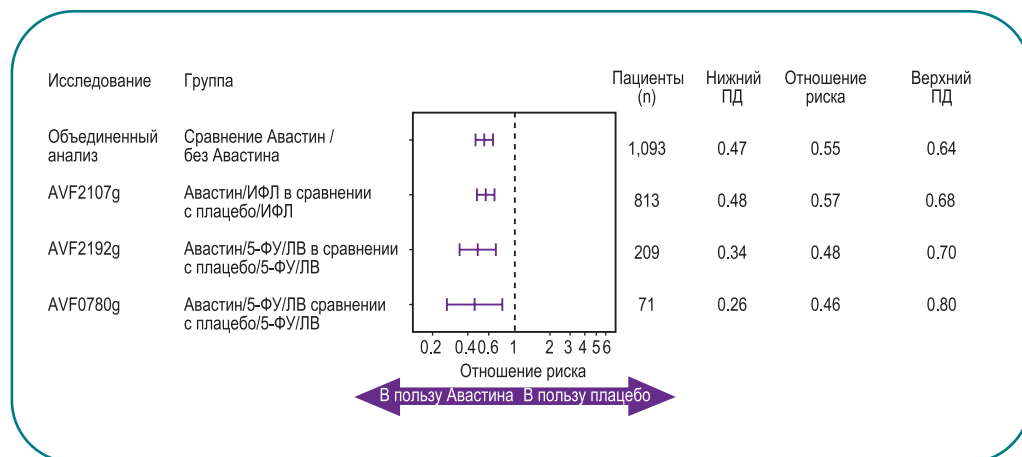
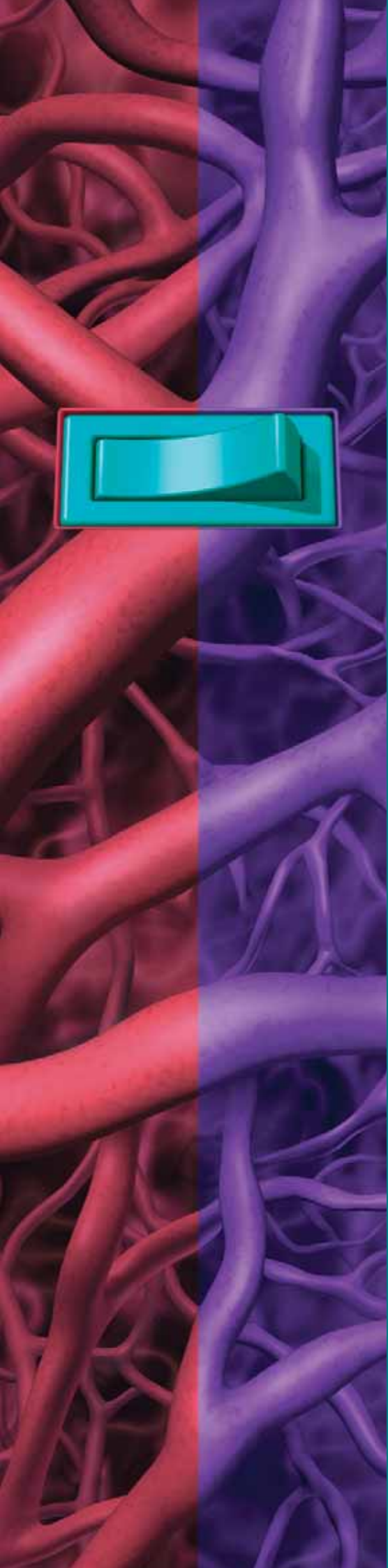


Рисунок 3.11. Отношения риска для выживаемости без прогрессирования заболевания при добавлении Авастина к химиотерапии в режимах ИФЛ и 5-ФУ/ЛВ

Результаты этих исследований II и III фаз демонстрируют, что Авастин является эффективным, дающим реальное улучшение выживаемости вариантом терапии первой линии при метастатическом колоректальном раке

Результаты этих исследований II и III фаз демонстрируют, что Авастин является эффективным, дающим реальное улучшение выживаемости вариантом терапии первой линии при метастатическом колоректальном раке. Эти преимущества позволили зарегистрировать Авастин для первой линии терапии метастатического колоректального рака с в/в вводимыми фторпиримидинами и с иринотеканом или без него.



ГЛАВА 4

ПРИМЕНЕНИЕ АВАСТИНА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: БЕЗОПАСНОСТЬ И ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ

- Авастин не повышает частоту токсических осложнений химиотерапии.
- Лечение Авастином в комбинации с химиотерапией хорошо переносится.
- Нежелательные явления, связанные с применением Авастина, включают артериальную гипертензию, протеинурию, артериальный тромбоз, действие на заживление ран, кровотечения и перфорацию желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).
- Большинство связанных с применением Авастина нежелательных явлений выражены слабо или умеренно и могут купироваться с помощью стандартных методов лечения.

В исследовании III фазы доказано, что Авастин достоверно увеличивает выживаемость онкологических больных

Анализ данных клинических исследований II и III фазы также не выявил признаков усиления токсичности химиотерапии

В исследовании III фазы доказано, что Авастин достоверно увеличивает выживаемость онкологических больных. В ходе выполнения программы клинических исследований был всесторонне изучен профиль безопасности этого препарата. В целом, Авастин хорошо переносится, и, хотя установлены некоторые специфические аспекты безопасности при его использовании, большинство нежелательных явлений либо легко купируются, либо не являются клинически значимыми.

Авастин не усугубляет токсическое действие химиотерапии

Поскольку Авастин зарегистрирован к применению в комбинации с химиотерапией, важно, что он не увеличивает частоту токсических явлений, связанных с химиотерапией. В первоначальных исследованиях I фазы изучали безопасность монотерапии Авастином и безопасность его сочетания с карбоплатином плюс паклитакселом, доксорубицином или 5-ФУ. Полученные результаты показали, что дозы Авастина, приводящие к блокаде VEGF, переносятся хорошо, без каких-либо признаков усиления токсичности, вызванной химиотерапией, и без явлений поздней или кумулятивной токсичности (55, 56). Анализ данных клинических исследований II и III фазы также не выявил признаков усиления токсичности химиотерапии (Таблица 4.1) (57, 58, 63). Более того, 60-дневная общая смертность (показатель эффективности и безопасности) у пациентов, получавших Авастин, была ниже (Таблица 4.2) (57, 58, 63).

Следует отметить, что данные в Таблице 4.1 не учитывают длительность терапии, которая у пациентов в группах Авастина была больше. Следовательно, эти пациенты подвергались и большему воздействию химиотерапии.

Таблица 4.1. Частота нежелательных явлений, связанных с проведением химиотерапии, у пациентов, получавших схемы с добавлением Авастина или без него (57, 58, 63)

Нежелательные явления (%)	Плацебо + 5-ФУ/ЛВ (n = 104)	Авастин + 5-ФУ/ЛВ (n = 100)	Плацебо + ИФЛ (n = 397)	Авастин + ИФЛ (n = 393)
Диарея (3/4 степени)	40	39	24.7	32.4
Рвота (3/4 степени)	10	7	10.4	7.7
Лейкопения (3/4 степени)	7	5	31.1	37

Таблица 4.2. 60-дневная общая смертность у пациентов, получавших схемы с добавлением Авастина или без него (57, 58, 63)

Нежелательные явления (%)	Плацебо + 5-ФУ/ЛВ (n = 104)	Авастин + 5-ФУ/ЛВ (n = 100)	Плацебо + ИФЛ (n = 397)	Авастин + ИФЛ (n = 393)
Общая смертность к 60 дню	14	5	4.9	3.0

Общий профиль безопасности Авастина составлен на основании данных по больным, получавшим его либо в виде монотерапии, либо в сочетании с химиотерапией

Характерные для Авастина нежелательные явления и их купирование

Общий профиль безопасности Авастина составлен на основании данных по больным, получавшим его либо в виде монотерапии, либо в сочетании с химиотерапией. В этих исследованиях участвовали больные с одним из следующих видов злокачественных новообразований: метастатический колоректальный рак, местно-распространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого, метастатический рак молочной железы и гормоно-резистентный рак предстательной железы.

Наиболее частые нежелательные явления, возможно связанные с применением Авастина в ходе проведенных к настоящему моменту клинических исследований, представлены ниже (Таблица 4.3):

- артериальная гипертензия
- протеинурия
- артериальные тромбоэмболии
- влияние на процесс заживления ран
- кровотечения
- перфорации ЖКТ.

Таблица 4.3. Наиболее частые нежелательные явления, возможно связанные с применением Авастина при метастатическом колоректальном раке (58, 63)

Нежелательные явления (%)	Плацебо + 5-ФУ/ЛВ (n = 104)	Авастин + 5-ФУ/ЛВ (n = 100)	Плацебо + ИФЛ (n = 397)	Авастин + ИФЛ (n = 393)
Кровотечение 3/4 степени	3	5	2.5	3.1
Любые тромбоэмболии (70)	18.3	18	16.2	9.4
артериальные	4.8	10	1	3.3
венозные	13.5	9.0	15.2	16.6
Любая артериальная гипертензия	5	32	8.3	22.4*
3 степени	3	16	2.3	11*
Любая протеинурия	19	38	21.7	26.5
4 степени	0	1	0	0

Без коррекции на различную продолжительность терапии

* Статистически достоверно ($p < 0.01$)

Артериальная гипертензия

В клинических исследованиях артериальная гипертензия любой степени тяжести развивалась у 22.4–32.0% больных метастатическим колоректальным раком, получавших Авастин (Таблица 4.4). У 11.0–16.0% из них артериальная гипертензия достигала 3 степени тяжести (т.е., требовала назначения пероральных антигипертензивных средств). Однако случаев гипертензии 4 степени тяжести (гипертонические кризы) зарегистрировано не было.

Таблица 4.4. Артериальная гипертензия в клинических исследованиях Авастина при метастатическом колоректальном раке (57, 58, 63)

Исследование	Режим терапии	Всех степеней тяжести	3/4 степени	3 степени	4 степени
AVF0780	5-ФУ/ЛВ	3	0	НС	НС
	5-ФУ/ЛВ + Авастин 5 мг/кг	11	8.6	НС	НС
	5-ФУ/ЛВ + Авастин 10 мг/кг	28	25	НС	НС
AVF2107	ИФЛ	8.3	НС	2.3	0
	ИФЛ + Авастин 5 мг/кг	22.4	НС	11	0
AVF2192	5-ФУ/ЛВ	4.8	НС	2.9	0
	5-ФУ/ЛВ + Авастин 5 мг/кг	32.0	НС	16.0	0

НС = не сообщается

Случаев гипертензии 4 степени тяжести (гипертонические кризы) зарегистрировано не было



В рандомизированном исследовании II фазы, в котором изучали две дозы Авастина, частота артериальной гипертензии 3/4 степени тяжести и всех степеней тяжести у пациентов, получавших Авастин в дозе 10 мг/кг через каждые 2 недели, была выше (25% and 28%), чем у больных, получавших Авастин в дозе 5 мг/кг (8.6% и 11%), что позволяло предполагать, что возникновение артериальной гипертензии может носить дозо-зависимый характер (57).

Хотя артериальная гипертензия может развиваться в любой момент в ходе терапии, в большинстве случаев ее можно с успехом купировать с помощью пероральных антигипертензивных препаратов (например, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов кальциевых каналов). Следует также отметить, что при длительном применении Авастина (более 1 года) частота артериальной гипертензии, по-видимому, снижается (71).

Рекомендации по ведению артериальной гипертензии у больных, получающих Авастин, включают контроль артериального давления примерно каждые 2–3 недели в ходе терапии (Таблица 4.5). Поскольку неизвестно, как Авастин действует на больных с исходно неконтролируемой артериальной гипертензией, то следует соблюдать осторожность при лечении таких больных. Пациентам с тяжелой артериальной гипертензией, которую не удастся снизить обычными терапевтическими мероприятиями, рекомендуется полностью отменить Авастин. Гипертонические кризы развиваются редко, но также требуют полной отмены Авастина.

Таблица 4.5. Рекомендации по ведению артериальной гипертензии у больных, получающих Авастин

Рекомендации	
●	Соблюдать осторожность перед назначением Авастина больным с декомпенсированной гипертензией
●	В ходе терапии Авастином контролировать артериальное давление каждые 2–3 недели
●	Больным с тяжелой артериальной гипертензией для контроля артериального давления следует назначать стандартную пероральную антигипертензивную терапию
●	Если гипертензию не удастся контролировать с помощью антигипертензивной терапии, Авастин следует полностью отменить
●	В случае развития гипертонического криза Авастин следует полностью отменить

Протеинурия

Бессимптомная протеинурия выявлялась у 21.7–38.0% больных метастатическим колоректальным раком, лечившихся Авастином (Таблица 4.6). Анализ суммарной популяции для оценки безопасности показал, что частота протеинурии составляет 23.3%. Протеинурия не связана с нарушением функции почек, а резко выраженная протеинурия (3/4 степени) возникает редко.

Таблица 4.6. Частота протеинурии в исследованиях Авастина при метастатическом колоректальном раке (57, 58, 63)

Исследование	Режим терапии	Всех степеней тяжести	3/4 степени	3 степени	4 степени
AVF0780	5-ФУ/ЛВ	11.4	НС	НС	НС
	5-ФУ/ЛВ + Авастин 5 мг/кг	22.8	НС	НС	НС
	5-ФУ/ЛВ + Авастин 10 мг/кг	28.1	НС	НС	НС
AVF2107	ИФЛ	21.7	НС	0.8	0
	ИФЛ + Авастин 5 мг/кг	26.5	НС	0.8	0
AVF2192	5-ФУ/ЛВ	19.2	НС	0	0
	5-ФУ/ЛВ + Авастин 5 мг/кг	38	НС	1.0	0

НС = не сообщается

Протеинурия не связана с нарушением функции почек, а резко выраженная протеинурия (3/4 степени) возникает редко

Рекомендации по лечению протеинурии у больных, получающих Авастин, представлены в Таблице 4.7, однако, как правило, протеинурия не сопровождается симптомами, не требует отмены препарата и уменьшается после прекращения лечения Авастином.

Таблица 4.7. Рекомендации по ведению протеинурии у больных, получающих Авастин

Рекомендации
○ Мониторировать протеинурию с помощью анализа мочи по тест-полоскам до начала и в ходе терапии Авастином
○ У больных с нефротическим синдромом Авастин следует отменить

Тромбоэмболии

В клинических исследованиях суммарная частота тромбоэмболий любой степени тяжести у больных метастатическим колоректальным раком была одинаковой как на фоне терапии Авастином (18.0–19.4%), так и в контрольных группах (16.2–18.3%). Частота тромбоэмболий 3/4 степени тяжести также была в двух группах одинаковой (16.0–17.6% в группах Авастина и 14.4–18.3% в контрольных группах).

Дальнейший анализ показывает, что частота венозных тромбоэмболий в группах химиотерапии и в группах Авастина одинакова (все степени тяжести: 9–16.6% в группах Авастина, 13.5–15.2% – без применения Авастина). Однако артериальные тромбоэмболии у пациентов, получавших Авастин, развивались чаще. В исследовании III фазы с применением режима ИФЛ в комбинации с Авастином или без него частота артериальных тромбоэмболий составила 3.3% и 1.0%, соответственно (63), а в исследовании II фазы с применением режима 5-ФУ/ЛВ с Авастином или без него у больных с противопоказаниями к назначению иринотекана – соответственно, 10% и 4.8% (58). В этих исследованиях в группу артериальных тромбоэмболий относили цереброваскулярные эмболии, инфаркты миокарда, транзиторные ишемические атаки, субарахноидальные кровоизлияния и прочие артериальные тромбоэмболии.

Эти наблюдения продиктовали необходимость проведения ретроспективного анализа пяти клинических исследований (у 1745 больных метастатическим колоректальным раком, метастатическим раком молочной железы и распространенным или рецидивирующим немелкоклеточным раком легкого). Он продемонстрировал, что хотя эти нежелательные явления остаются относительно редкими, у больных, получающих Авастин, частота артериальных тромбоэмболий составила 4.5%, а у пациентов, которые получали только химиотерапию, – 2.0% (Таблица 4.8).

Таблица 4.8. Частота артериальных тромбоэмболий в пяти исследованиях по терапии Авастином

	Химиотерапия (%) (n = 741)	Химиотерапия + Авастин (%) (n = 1004)
Артериальные тромбоэмболии	15 (2.0)	45 (4.5)
Смертность	3 (0.4)	8 (0.8)

Ретроспективный анализ показал, что пациенты с артериальными тромбоэмболиями в анамнезе и больные старше 65 лет в ходе лечения Авастином имеют повышенный риск развития артериальных тромбоэмболий. Назначая таким больным Авастин, необходимо соблюдать осторожность.

Несмотря на повышенный риск артериальных тромбоэмболий, анализ подгрупп больных метастатическим колоректальным раком, получавших ИФЛ в комбинации с Авастином или без него в исследовании III фазы, продемонстрировал, что у пациентов старше 65 лет при лечении Авастином выживаемость клинически и статистически значимо лучше, чем у больных, получающих только химиотерапию (24.2 и 14.9 месяцев, соответственно; отношение риска = 0.61 [95% ДИ: 0.43–0.87]) (65).

Как правило, протеинурия не сопровождается симптомами, не требует отмены препарата и уменьшается после прекращения лечения Авастином

В клинических исследованиях суммарная частота тромбоэмболий любой степени тяжести у больных метастатическим колоректальным раком была одинаковой как на фоне терапии Авастином (18.0–19.4%), так и в контрольных группах (16.2–18.3%)



В том же исследовании ряд больных, у которых развились тромбозы, получали терапию антикоагулянтами в полных дозах (варфарином) (Таблица 4.9) (72). Этот анализ позволил предположить, что частота кровотечений при назначении варфарина одновременно с Авастином на протяжении 218 дней (медиана) не увеличилась.

Таблица 4.9. Пациенты, получающие варфарин, и частота кровотечений. Анализ исследования AVF2107 (72)

Терапия	Пациенты, получающие варфарин в полной дозе (%)	Частота кровотечений (%)
ИФЛ + плацебо (n = 396)	30 (8)	2 (6.7)
ИФЛ + Авастин (n = 392)	53 (14)	2 (3.8)

Рекомендации по ведению пациентов с артериальными тромбозами на фоне лечения Авастином даны в Таблице 4.10.

Таблица 4.10. Рекомендации по ведению артериальных тромбозов у пациентов, получающих Авастин

Рекомендации
● Пациентам, у которых развились тромбозы, Авастин следует отменить

Заживление ран

В клиническом исследовании III фазы у больных метастатическим колоректальным раком подробный анализ пациентов, прооперированных за 28–60 дней до начала лечения, показал, что частота случаев плохого заживления ран и кровотечений не зависела от терапии Авастином (Таблица 4.11) (73).

Таблица 4.11. Частота осложнений, связанных с заживлением ран, и кровотечений у больных, перенесших оперативное вмешательство за 28–60 дней до или во время терапии (73)

	ИФЛ + Авастин	5-ФУ/ЛВ + Авастин	ИФЛ
Операция за 28–60 дней до терапии			
подверглись операции/суммарное число больных (%)	173/402 (43.0)	45/110 (40.1)	180/411 (43.8)
число эпизодов кровотечения	3	1	5
частота (%)	1.7	2.2	2.8
число осложнений, связанных с заживлением ран	3	0	0
частота (%)	1.7	0	0
Операция во время терапии			
подверглись операции/ суммарное число больных (%)	40/402 (9.9)	15/110 (13.6)	25/411 (6.1)
число эпизодов	4	1	0
частота (%)	10.0	6.7	0

Однако у пациентов, которым выполняют хирургические вмешательства во время терапии Авастином, могут развиваться осложнения, связанные с плохим заживлением ран. Частота нарушений заживления ран и кровотечений у больных, леченных Авастином в комбинации с режимом ИФЛ, была выше, чем у больных, получавших только режим ИФЛ (10% и 0%, соответственно) (Таблица 4.11) (73). Как показано в Таблице 4.11, из всех пациентов, прооперированных во время терапии Авастином, у 5 отмечались послеоперационные проблемы с заживлением ран или кровотечения. Они включали недостаточность кишечного анастомоза (n = 2), расхождение краев раны после торакотомии (n = 1), гемоторакс после резекции легкого (n = 1) и экхимозы и кровотечения из области хирургического разреза после ревизии колостомы (n = 1).

У пациентов, которым выполняют хирургические вмешательства во время терапии Авастином, могут развиваться осложнения, связанные с плохим заживлением ран

Данный анализ демонстрирует, что лечение Авастином не повышает риск осложнений у больных колоректальным раком, оперированных не менее чем за 28 дней до начала применения препарата. Однако большие хирургические вмешательства у пациентов с колоректальным раком, проводимые на фоне лечения Авастином, в редких случаях могут сопровождаться плохим заживлением ран. Следовательно, у пациентов с расхождением ран, требующим медицинского вмешательства, а также перед плановыми хирургическими операциями лечение Авастином следует отменить (Таблица 4.12).

Таблица 4.12. Рекомендации по ведению пациентов, подвергающихся операциям

Рекомендации	
○	Не следует начинать терапию Авастином в течение 28 дней после большого хирургического вмешательства или до полного заживления послеоперационной раны
○	Если на фоне терапии Авастином возникают осложнения, связанные с заживлением раны, препарат следует временно отменить до полного заживления раны
○	При плановых операциях терапию следует временно приостановить

Кровотечения

Кровотечения при лечении Авастином возникают относительно часто, но, как правило, представляют собой небольшие кровоизлияния в кожу или слизистые оболочки или кровотечения из опухоли (Таблица 4.13). Самым частым проявлением кровоточивости бывает носовое кровотечение, которое можно остановить обычными приемами первой помощи. Также, хотя и много реже, отмечались небольшие кровотечения из слизистых оболочек, например, кровотечения из влагалища или десен.

Таблица 4.13. Частота кровотечений в исследованиях Авастина при метастатическом колоректальном раке (57, 58, 63)

Исследование	Режим терапии	Всех степеней тяжести	3/4 степени	3 степени	4 степени
AVF0780	5-ФУ/ЛВ	11*	0*	НС	НС
	5-ФУ/ЛВ + Авастин 5 мг/кг	52*	0*	НС	НС
	5-ФУ/ЛВ + Авастин 10 мг/кг	69*	9.4*	НС	НС
AVF2107	ИФЛ	НС	2.5	НС	НС
	ИФЛ + Авастин 5 мг/кг	НС	3.1	НС	НС
AVF2192	5-ФУ/ЛВ	НС	2.9	1.9	1.0
	5-ФУ/ЛВ + Авастин 5 мг/кг	НС	5.1	3.0	2.0

* носовое кровотечение + желудочно-кишечное кровотечение

У больных метастатическим колоректальным раком, получавших Авастин в дозе 5 мг/кг через каждые 2 недели в комбинации с химиотерапией, частота кровотечений 3/4 степени тяжести равнялась 3.1–5.1%. Этот показатель клинически сопоставим с его частотой у больных, получающих только химиотерапию (2.5–2.9%).

Во всех клинических исследованиях суммарно небольшие кровоизлияния в кожу или кровотечения из слизистых были зарегистрированы у 20–40% больных (n = 1132), получавших Авастин. У большинства пациентов, у которых развились кровоизлияния в кожу или кровотечения из слизистых оболочек, они были представлены носовым кровотечением 1 степени тяжести, продолжавшимся менее 5 минут и прекратившимся без какого-либо медицинского вмешательства.

В клиническом исследовании II фазы у больных немелкоклеточным раком легкого кровотечения, связанные с опухолью, отмечались у 9% больных, причем 6% привели к летальному исходу (59). Это серьезное нежелательное явление проявлялось в виде сильного кровохарканья у больных немелкоклеточным раком легкого со сквамозноклеточной гистологической картиной и/или при центральной локализации опухоли вблизи крупных кровеносных сосудов. Однако у больных метастатическим

Данный анализ демонстрирует, что лечение Авастином не повышает риск осложнений у больных колоректальным раком, оперированных не менее чем за 28 дней до начала применения препарата

Кровотечения при лечении Авастином возникают относительно часто, но, как правило, представляют собой небольшие кровоизлияния в кожу или слизистые оболочки или кровотечения из опухоли



У больных метастатическим колоректальным раком, получавших Авастин, частота кровотечений, ассоциированных с опухолью, составила 1–3% и не отличалась от таковой при проведении только химиотерапии

колоректальным раком, получавших Авастин, частота кровотечений, ассоциированных с опухолью, составила 1–3% и не отличалась от таковой при проведении только химиотерапии (58, 63).

Важно отметить, что риск кровоизлияний в центральную нервную систему (ЦНС) у больных с метастазами в ЦНС, получающих Авастин, полностью не изучен, потому что такие пациенты из клинических исследований исключались. Кроме того, нет никакой информации по профилю безопасности Авастина у больных с:

- врожденной повышенной склонностью к кровотечениям
- приобретенными коагулопатиями
- больных, получающих антикоагулянты в полных дозах для лечения тромбозов до начала лечения Авастином. Однако, у пациентов, у которых венозный тромбоз развивается на фоне терапии Авастином, риск серьезных кровотечений при назначении полных доз варфарина и Авастина одновременно, по-видимому, не повышается (Таблица 4.9) (72).

Рекомендации по купированию кровотечений у больных, получающих Авастин, даны в Таблице 4.14.

Таблица 4.14. Рекомендации по ведению кровотечений у больных, получающих Авастин

Рекомендации
● Носовое кровотечение легко купируется стандартными приемами
● Следует соблюдать осторожность при назначении Авастина больным с врожденной повышенной склонностью к кровотечениям, с приобретенными коагулопатиями и больным, получающим антикоагулянты в полных дозах для лечения тромбозов до начала лечения Авастином
● Авастин противопоказан больным с не леченными метастазами в ЦНС
● У больных с кровотечениями 3 и 4 степени, возникающими на фоне терапии, Авастин следует полностью отменить
● Необходимо отменять Авастин у пациентов, нуждающихся в медицинском вмешательстве

Перфорации ЖКТ

Перфорации ЖКТ у больных метастатическим колоректальным раком, получающим Авастин, возникают редко (примерно у 1.4–2.0% больных), но относятся к угрожающим жизни нежелательным явлениям (0.4–1.0% – с летальным исходом) (Таблица 4.15) (58, 63).

Таблица 4.15. Частота перфораций ЖКТ в исследованиях по колоректальному раку, проведенных до настоящего времени (58, 63)

Режим терапии	Частота перфораций ЖКТ (%)
AVF2107	
ИФЛ + плацебо (n = 397)	0
ИФЛ + Авастин (n = 393)	1.5
5-ФУ/ЛВ + Авастин (n = 110)	0.9
AVF2192	
5-ФУ/ЛВ + плацебо (n = 104)	0
5-ФУ/ЛВ + Авастин (n = 100)	2.0

Примечание: в исследовании AVF0780 случаев перфорации ЖКТ не наблюдалось

Клиническая картина этих нежелательных явлений варьировала как по типу, так и по тяжести симптоматики, начиная от скопления воздуха в брюшной полости, обнаруженного на прямых рентгеновских снимках и спонтанно рассосавшегося без лечения, и до перфорации ободочной кишки с формированием абдоминального абсцесса и летальным исходом. Часто в таких случаях отмечались признаки воспалительного процесса в брюшной полости, вызванного язвенной болезнью желудка, некрозом опухоли, дивертикулитом или колитом, обусловленным химиотерапией. Следовательно, поскольку у больных метастатическим колоректальным раком с воспалительным процессом в брюшной полости может повышаться риск развития перфорации ЖКТ, необходимо соблюдать осторожность при назначении им комбинации Авастина и химиотерапии. Рекомендации по ведению перфорации ЖКТ у больных, получающих Авастин, представлены в Таблице 4.16.

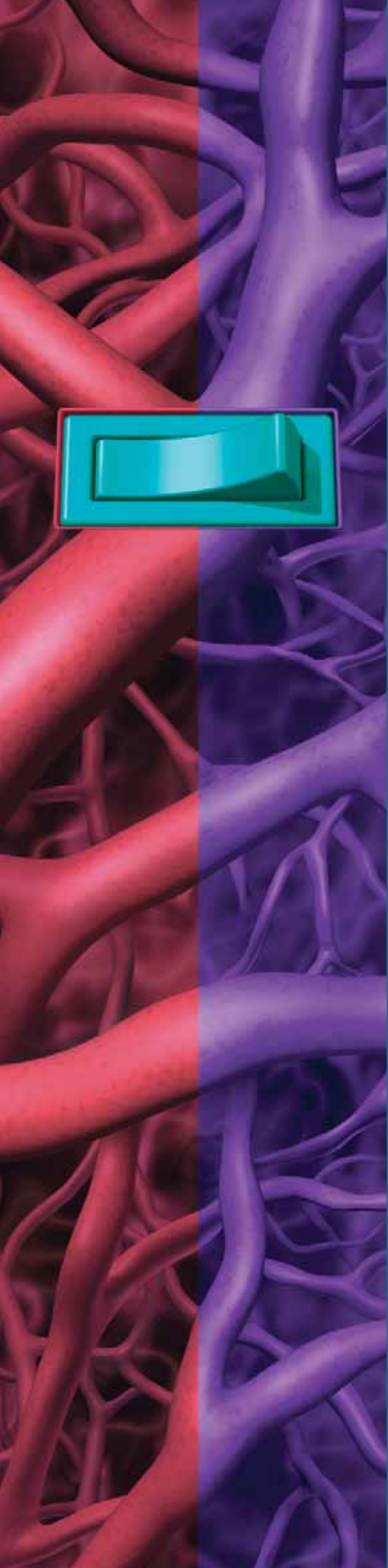
Таблица 4.16. Рекомендации по ведению перфораций ЖКТ у больных, получающих Авастин

Рекомендации
У больных метастатическим раком ободочной или прямой кишки и воспалительным процессом в брюшной полости может повышаться риск развития перфорации ЖКТ при лечении комбинацией Авастина и химиотерапии. Следовательно, при лечении этих больных Авастином следует соблюдать осторожность
Врачи должны хорошо знать жалобы и симптомы при перфорации ЖКТ и тщательно наблюдать больных, получающих Авастин, на предмет возникновения этой клинической картины
При развитии перфорации ЖКТ Авастин следует полностью отменить

Заключение

Профиль побочных эффектов Авастина хорошо изучен на суммарной популяции для оценки безопасности, в которую вошло более 1100 больных. Это изучение показало, что Авастин не усугубляет нежелательные явления, свойственные химиотерапии. Многие нежелательные явления, связанные с применением Авастина, легко купируются с помощью стандартных средств первой помощи или пероральной терапии, либо в целом не требуют вмешательства, будучи бессимптомными. Относительно нечастые нежелательные явления, требующие отмены Авастина, включают перфорацию ЖКТ и артериальные тромбоэмболии. Вместе взятые, они могут привести к летальному исходу примерно у 1% больных.

Поскольку у больных метастатическим колоректальным раком с воспалительным процессом в брюшной полости может повышаться риск развития перфорации ЖКТ, необходимо соблюдать осторожность при назначении им комбинации Авастина и химиотерапии



ГЛАВА 5

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ И СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ

- Авастин в комбинации с в/в режимом 5-ФУ/ЛВ или в/в режимом 5-ФУ/ЛВ/иринотекан показан для терапии первой линии пациентов с метастатическим раком ободочной или прямой кишки.
- Рекомендованная доза Авастина равняется 5 мг/кг массы тела один раз в 14 дней в виде в/в инфузии.
- Рекомендуется продолжать лечение до прогрессирования основного заболевания.



Показание к клиническому применению

Авастин в комбинации с в/в режимом 5-ФУ/ЛВ или в/в режимом 5-ФУ/ЛВ/иринотекан показан для терапии первой линии пациентов с метастатическим раком ободочной или прямой кишки.

Фармакокинетика Авастина

Данные по фармакокинетике Авастина получены в 8 клинических исследованиях у больных с солидными опухолями. Во всех клинических исследованиях Авастин назначали в виде внутривенной инфузии. Скорость инфузии была основана на переносимости, продолжительность первой инфузии равнялась 90 минутам. Фармакокинетика Авастина носила линейный характер при введении его в диапазоне доз от 1 до 10 мг/кг.

Распределение

На основании популяционного фармакокинетического анализа 491 больных, получавших Авастин один раз в неделю, один раз в 2 или 3 недели, в дозах от 1 до 20 мг/кг, было установлено, что объем распределения (V_c) составляет 2.92 л. Полученные результаты также показали, что после внесения поправки на массу тела, у мужчин V_c был на 22% больше, чем у женщин.

Метаболизм

Изучение метаболизма Авастина у кроликов после однократного в/в введения дозы ^{125}I -Авастина показало, что профиль его метаболизма был сходным с тем, который ожидается для природной молекулы IgG, не связывающей VEGF.

Выведение

Клиренс Авастина равнялся 0.231 л/сутки. Объем распределения (V_c) и клиренс соответствуют начальному периоду полувыведения, равному 1.4 дня и заключительному периоду полувыведения, равному примерно 20 дням. Этот показатель соответствует заключительному периоду полувыведения эндогенного IgG человека, который равняется 18–23 дням. У больных с низким уровнем альбумина в сыворотке (≤ 29 г/л) и высокой активностью щелочной фосфатазы (≥ 484 ед/л) (оба показателя являются маркерами тяжести заболевания) клиренс был примерно на 20% выше, чем у больных с медианой лабораторных показателей.

Фармакокинетика в особых группах больных

Популяционные фармакокинетические показатели анализировали для оценки влияния на них демографических характеристик. Полученные результаты свидетельствовали об отсутствии достоверных различий в фармакокинетике Авастина в зависимости от возраста.

Дети и подростки

Исследования фармакокинетики Авастина у детей и подростков не проводились.

Пациенты с печеночной или почечной недостаточностью

Исследования фармакокинетики Авастина у больных с печеночной или почечной недостаточностью не проводились.

Рекомендованная доза

Рекомендованная доза Авастина – 5 мг/кг массы тела один раз в 14 дней в виде внутривенной инфузии.

Коррекция дозы

Снижение дозы в случае нежелательных явлений не рекомендуется. При наличии показаний терапию следует либо отменить, либо временно приостановить.

Особые группы пациентов

Коррекция дозы Авастина у пациентов старческого возраста не требуется. Эффективность и безопасность Авастина у детей и подростков не изучались.

Передозировка

Введение самой высокой дозы из изучавшихся у человека (20 мг/кг массы тела в/в) сопровождалось резко выраженной мигренью у нескольких пациентов.

Инструкции по введению

Форма выпуска

Каждый флакон содержит 100 мг Авастина в 4 мл и 400 мг в 16 мл, соответственно.

Указания по применению и обращению

Авастин следует вводить под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевых лекарственных препаратов.

Авастин должен готовить для введения медицинский персонал в асептических условиях. Наберите необходимое количество Авастина для введения дозы 5 мг/кг массы тела и разведите его раствором хлорида натрия 0.9% для инъекций до общего объема 100 мл. Оставшийся во флаконе препарат уничтожают, так как он не содержит консервантов. Перед применением лекарственные средства для парентерального введения необходимо осматривать на предмет наличия примесей и изменения цвета. Инфузию Авастина не следует проводить на растворах глюкозы или допускать смешивание с ними.

Начальную дозу следует вводить за 90 минут в виде в/в инфузии. Если пациент переносит первую инфузию хорошо, то вторую инфузию можно провести за 60 минут.

Если пациент переносит 60-минутную инфузию хорошо, все последующие инфузии можно проводить за 30 минут.

Начальную дозу следует вводить после химиотерапии, все последующие дозы можно вводить до или после химиотерапии.

Начальную дозу Авастина следует вводить за 90 минут в виде в/в инфузии

Авастин следует хранить в картонной упаковке для защиты от света

Хранение

Срок годности Авастина – 2 года. Авастин следует хранить:

- в холодильнике (2–8 °C)
- не замораживать
- в картонной упаковке для защиты от света.

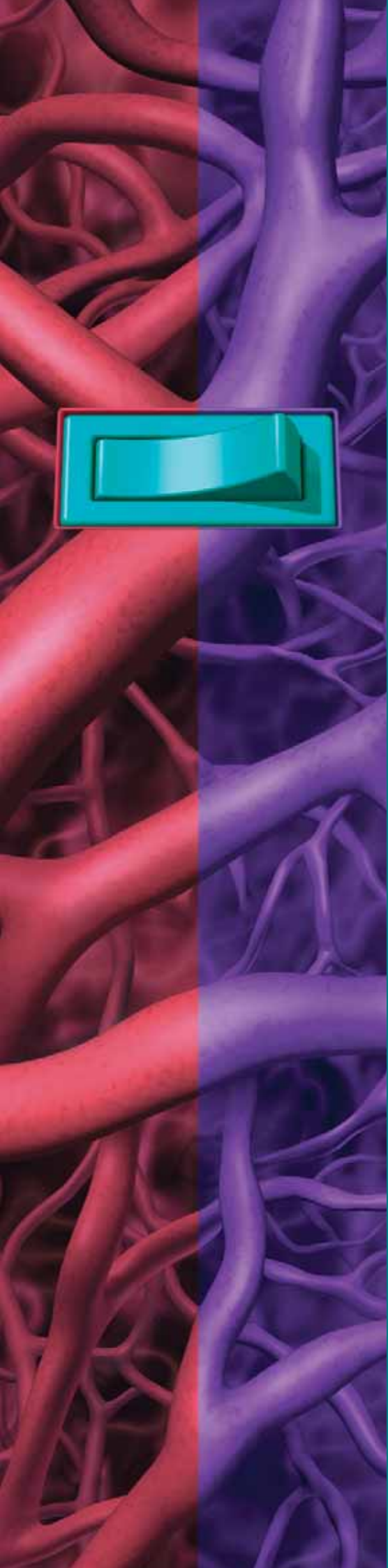
Показано, что препарат сохраняет физико-химическую стабильность в течение 48 часов при температуре 2–30 °C в растворе хлорида натрия 0.9% для инъекций. С микробиологической точки зрения препарат следует использовать сразу же. Если препарат не используется немедленно, то за время и условия хранения приготовленного раствора отвечает пользователь; обычно они не должны превышать 24 часов при температуре 2–8 °C, если приготовление раствора происходило в контролируемых и валидированных асептических условиях.

Несовместимости Авастина с поливинилхлоридом или полиолефином инфузионных емкостей или наборов для инфузий не отмечалось.

Противопоказания

Авастин противопоказан следующим больным:

- с повышенной чувствительностью к активной субстанции или к любому из вспомогательных веществ
- с повышенной чувствительностью к продуктам жизнедеятельности клеток яичника китайского хомячка (CHO) или другим рекомбинантным человеческим или гуманизированным антителам
- беременным
- больным с не леченными метастазами в ЦНС.



ГЛАВА 6

Будущие направления разработки Авастина при колоректальном раке

- Проводимые сейчас исследования продемонстрируют преимущества Авастина в сочетании с режимами на основе оксалиплатина как средства терапии первой линии при метастатическом колоректальном раке.
- Потенциал Авастина как средства для адъювантной терапии колоректального рака изучается в крупных исследованиях III фазы, где он комбинируется с режимами на основе оксалиплатина.

Повышение терапевтической эффективности при добавлении Авастина к химиотерапии носит постоянный характер

В большой программе клинических исследований по метастатическому колоректальному раку, куда войдут более 5000 больных, будет изучена эффективность Авастина в комбинации с другими режимами, которые применяются для терапии первой линии метастатической стадии болезни

Новый стандарт терапии метастатического колоректального рака

Комбинация Авастина с химиотерапией для терапии первой линии метастатического колоректального рака достоверно улучшает исходы лечения больных и хорошо переносится. На сегодня добавление Авастина к химиотерапии привело к стойкому повышению эффективности, значительному улучшению показателей объективного ответа, времени до прогрессирования заболевания и общей выживаемости. Кроме того, повышение терапевтической эффективности при добавлении Авастина к химиотерапии носит постоянный характер. С учетом разных механизмов действия Авастина и химиотерапии, можно полагать, что аналогичное улучшение будет отмечено и при его сочетании с другими режимами.

В большой программе клинических исследований по метастатическому колоректальному раку, куда войдут более 5000 больных, будет изучена эффективность Авастина в комбинации с другими режимами, которые применяются для терапии первой линии метастатической стадии болезни, такими как FOLFOX и XELOX. Одно из них – исследование III фазы, в котором изучается эффективность режимов FOLFOX4 и XELOX в комбинации с Авастином и без него у больных метастатическим колоректальным раком.

Исследование III фазы по оценке режимов FOLFOX4 или XELOX в комбинации с Авастином или без него в качестве терапии первой линии метастатического колоректального рака (NO16966)

Дизайн исследования

Это исследование III фазы имеет дизайн 2 x 2 (Рисунок 6.1).

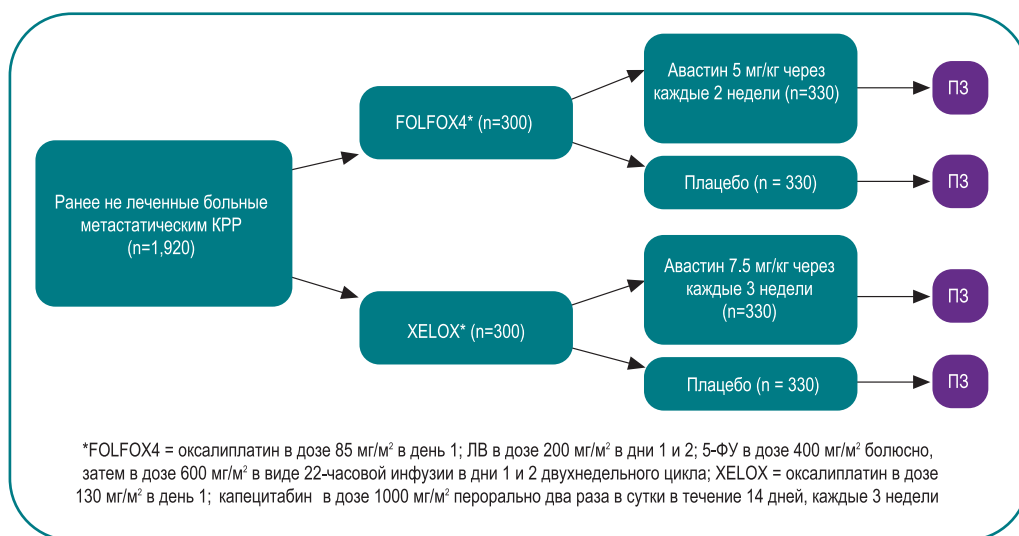


Рисунок 6.1. Исследование III фазы по терапии в режиме FOLFOX4 в комбинации с Авастином или без него, в сравнении с режимом XELOX в комбинации с Авастином или без него в качестве терапии первой линии больных метастатическим колоректальным раком: дизайн исследования NO16966

Данное исследование имеет две главные цели:

- продемонстрировать, что режим XELOX в комбинации с Авастином или без него обеспечивает, по меньшей мере, такое же время до прогрессирования заболевания, как режим FOLFOX в комбинации с Авастином или без него
- показать, что добавление Авастина к химиотерапии увеличивает время до прогрессирования заболевания, по сравнению с проведением только химиотерапии.

Набор больных в это исследование завершен. В настоящее время опубликованы результаты двух крупных исследований III фазы, в которых изучается эффективность комбинации Авастина и оксалиплатина, – TREE-2 (74) и E3200 (75). В исследовании TREE-2 (Рисунок 6.2) изучали применение Авастина в комбинации с режимами первой линии – FOLFOX, XELOX и болюсным введением 5-ФУ/ЛВ в сочетании с

оксалиплатином, а в исследовании E3200 изучали применение Авастина в комбинации с режимом второй линии – FOLFOX4. Данные по безопасности, полученные в этих исследованиях, указывают, что Авастин в комбинации с режимами на основе оксалиплатина обладает таким же профилем безопасности, как и в/в фторпиримидины в комбинации с иринотеканом или без него.

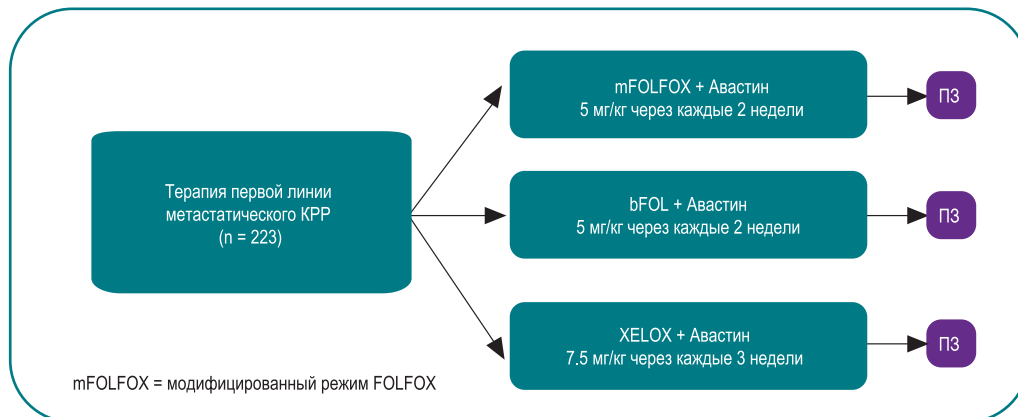


Рисунок 6.2. Исследование Авастина III фазы в комбинации с тремя разными режимами на основе фторпиримидинов и оксалиплатина: дизайн исследования TREE-2

Продвижение в адъювантную терапию колоректального рака

У больных, перенесших хирургическое удаление первичной опухоли, метастазы часто не обнаруживаются, но, тем не менее, возможны рецидивы. Поскольку ангиогенное переключение и злокачественный рост этих метастазов зависит от VEGF, адъювантная анти-VEGF терапия обладает потенциалом предотвращения дальнейшего метастазирования и роста существующих метастазов.

Применение методов лечения, целенаправленно воздействующих на ангиогенез, на ранних этапах заболевания может быть убедительно обосновано:

- Адъювантная терапия имеет значительную токсичность, которая может быть неприемлемой для пациентов, перенесших операцию и потенциально являющихся излеченными. Вследствие этого, раннее назначение терапии с относительно хорошей переносимостью, например, Авастина, может стать для них более приемлемой альтернативой.
- Экспериментальное изучение ангиогенеза позволяет предполагать, что раннее назначение Авастина может увеличить преимущества блокады VEGF. На ранних стадиях болезни опухоли имеют небольшой размер, а их кровоснабжение и прогрессирование зависят от VEGF (4). Доклинические исследования указывают на то, что Авастин способен ограничить как процесс метастазирования, так и размер метастазов, которые находятся в процессе образования (34). Следовательно, вероятно, что анти-VEGF терапия будет более эффективной на ранних, чем на более поздних стадиях развития заболевания.

Подобное обоснование, вместе с данными о существенном улучшении выживаемости при назначении Авастина в качестве терапии первой линии у больных метастатическим колоректальным раком (63, 69), позволяет предполагать, что Авастин может оказаться полезным и в рамках адъювантной терапии больных колоректальным раком. По этой причине в нескольких исследованиях будет изучаться применение Авастина в рамках адъювантной терапии.

AVANT – исследование III фазы по адъювантной терапии колоректального рака Авастином

«Рош» проводит исследование III фазы для изучения эффективности Авастина как средства адъювантной терапии колоректального рака.

AVANT – это исследование III фазы, в котором в трех терапевтических группах будут сравниваться режимы FOLFOX4, FOLFOX4 в комбинации с Авастином и XELOX в комбинации с Авастином (Рисунок 6.3).

Поскольку ангиогенное переключение и злокачественный рост этих метастазов зависит от VEGF, адъювантная анти-VEGF терапия обладает потенциалом предотвращения дальнейшего метастазирования и роста существующих метастазов

Доклинические исследования указывают на то, что Авастин способен ограничить как процесс метастазирования, так и размер метастазов, которые находятся в процессе образования

AVANT – это исследование III фазы, в котором в трех терапевтических группах будут сравниваться режимы FOLFOX4, FOLFOX4 в комбинации с Авастином и XELOX в комбинации с Авастином

В исследование AVANT в 350 центрах 36 стран планируется включить 3450 больных

В двух терапевтических группах этого исследования, которые будут включать Авастин, его будут назначать вместе с химиотерапией в течение 24 недель, а потом, после завершения курса химиотерапии, – еще на протяжении 24 недель в режиме монотерапии.

В исследование AVANT в 350 центрах 36 стран планируется включить 3450 больных. Главным параметром эффективности в этом исследовании является выживаемость без признаков заболевания, причем исследование имеет статистическую мощность для демонстрации 23%-ного снижения отношения риска в группах Авастина, по сравнению с группой, получающей только режим FOLFOX.

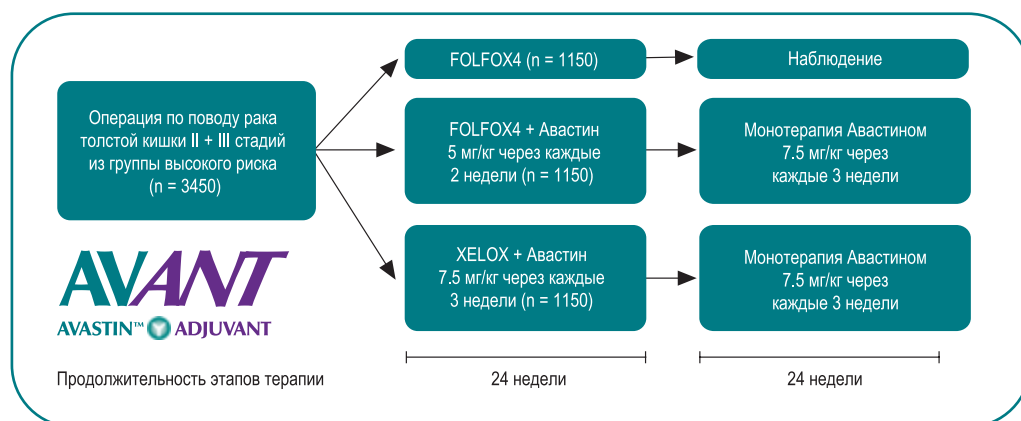


Рисунок 6.3. Дизайн исследования AVANT

NSABP-C08 – исследование III фазы, проводимое Сотрудничающей группой США (US Cooperative Group)

Национальный проект по хирургии и адъювантной терапии рака молочной железы и кишечника (NSABP) в США проводит сейчас исследование III фазы, в котором изучают клиническую целесообразность добавления Авастина к режиму FOLFOX6 у 2700 больных

Помимо названного исследования, Национальный проект по хирургии и адъювантной терапии рака молочной железы и кишечника (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project, NSABP) в США проводит сейчас исследование III фазы, в котором изучают клиническую целесообразность добавления Авастина к режиму FOLFOX6 у 2700 больных (Рисунок 6.4). Больные, перенесшие резекцию опухоли ободочной кишки II или III стадии, будут стратифицированы в зависимости от числа пораженных лимфоузлов. Затем этих пациентов методом рандомизации распределят на терапию в режиме FOLFOX6 в комбинации с Авастином в дозе 5 мг/кг через каждые 2 недели или без него. Главный конечный параметр этого исследования – возможность улучшения выживаемости без признаков заболевания при добавлении Авастина к режиму FOLFOX6. Это исследование имеет 90% статистическую мощность для обнаружения 25%-ного снижения риска прогрессирования через 5 лет и 82% статистическую мощность для обнаружения 25% снижения риска смерти через 7 лет.

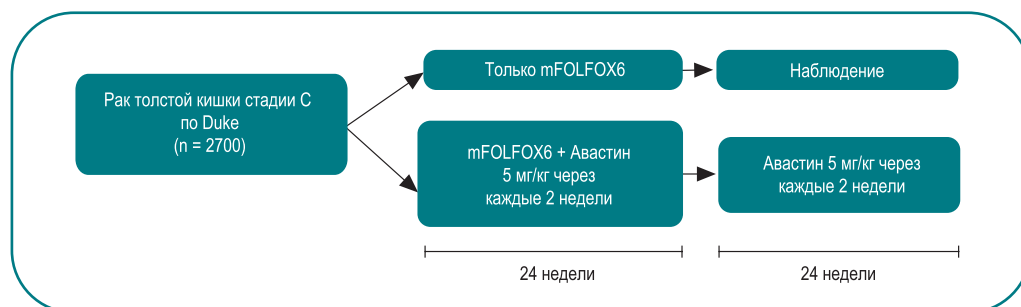
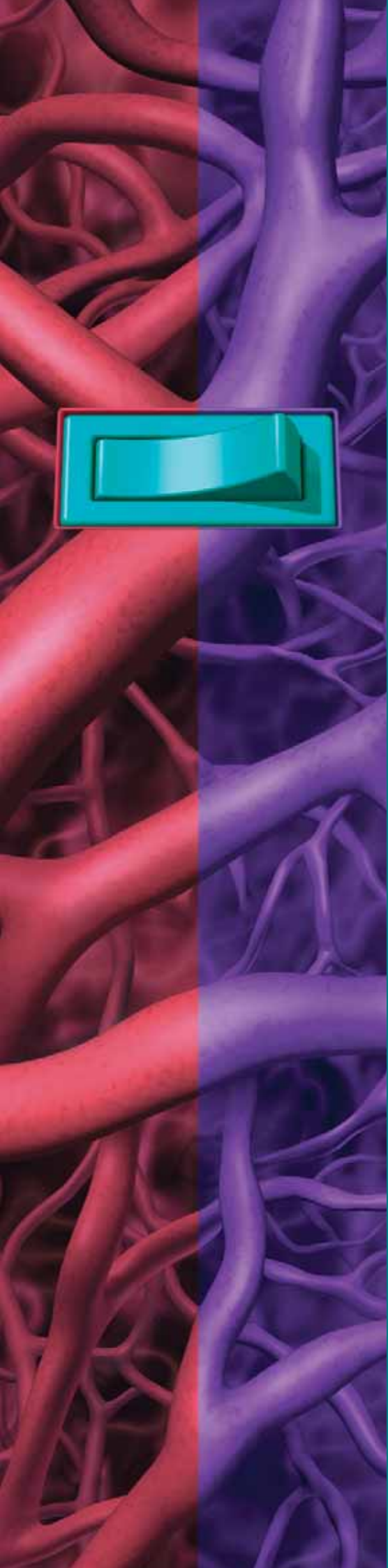


Рисунок 6.4. Дизайн исследования NSABP-C08: исследование III фазы по адъювантной терапии рака толстой кишки II или III стадии в режиме FOLFOX6 в комбинации с Авастином или без него



ГЛАВА 7

ПРИМЕНЕНИЕ АВАСТИНА ПРИ ОПУХОЛЯХ ДРУГИХ ТИПОВ

- В настоящее время изучается возможность применения Авастина по ряду показаний, включая метастатический рак почки, немелкоклеточный рак легкого, рак поджелудочной железы и рак молочной железы.

В исследованиях изучается возможность применения Авастина по таким показаниям, где существует высокая и неудовлетворенная потребность в эффективных методах лечения, включая немелкоклеточный рак легкого, рак почки, рак поджелудочной железы и рак молочной железы

Химиотерапия немелкоклеточного рака легкого весьма умеренно увеличивает медиану выживаемости, а общая выживаемость при этом неудовлетворительна

Так как солидные опухоли не могут расти без питательных веществ, доставляемых с кровотоком, ангиогенез играет центральную роль при многих видах злокачественных опухолей с высокой распространенностью и смертностью. Кроме того, у многих больных с солидными опухолями избыточная экспрессия VEGF коррелирует с неудовлетворительным прогнозом и плохими показателями выживаемости. Вследствие этого, Авастин обладает потенциалом увеличивать выживаемость и при других злокачественных новообразованиях, помимо колоректального рака (17). Авастин может увеличить выживаемость без значительного усиления токсичности стандартной терапии этих видов злокачественных опухолей. По этим причинам в настоящее время изучается применение Авастина при других опухолях.

В исследованиях изучается возможность применения Авастина по таким показаниям, где существует высокая и неудовлетворенная потребность в эффективных методах лечения, включая немелкоклеточный рак легкого, рак почки, рак поджелудочной железы и рак молочной железы.

Метастатический немелкоклеточный рак легкого

Химиотерапия немелкоклеточного рака легкого весьма умеренно увеличивает медиану выживаемости, а общая выживаемость при этом неудовлетворительна. Излечения удается добиться лишь у очень небольшого числа больных, результаты стандартной терапии неудовлетворительны, за исключением больных с очень ограниченным опухолевым процессом. Вот почему в настоящее время в клинических исследованиях изучается применение методов целенаправленной терапии немелкоклеточного рака легкого.

Применение Авастина при метастатическом немелкоклеточном раке легкого

Опубликованы данные исследования II фазы по применению Авастина при немелкоклеточном раке легкого (59).

Дизайн исследования

Пациенты с метастатическим немелкоклеточным раком легкого получали либо только режим карбоплатин/паклитаксел, либо химиотерапию в комбинации с Авастином в дозе 7.5 мг/кг или 15 мг/кг через каждые 3 недели (Рисунок 7.1). Интенсивность дозы Авастина при этом была идентична той, которая изучалась в программе исследований по колоректальному раку.

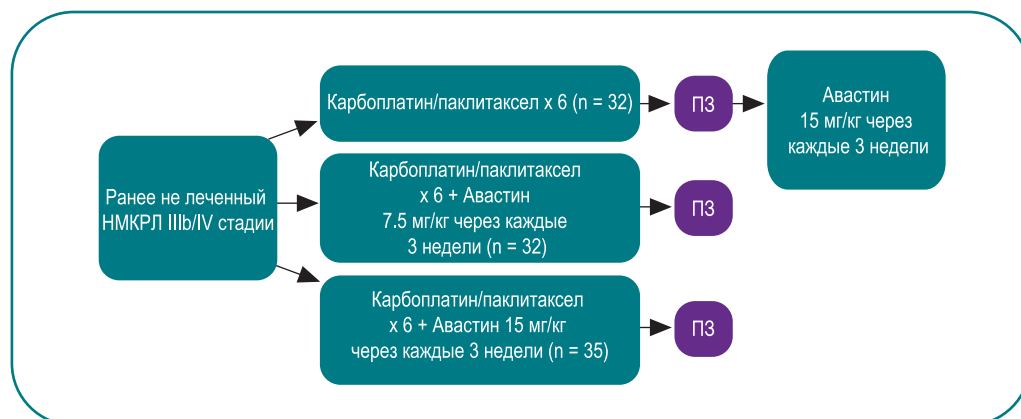


Рисунок 7.1. Дизайн исследования: исследование II фазы по терапии больных метастатическим немелкоклеточным раком легкого карбоплатином/ паклитакселом в комбинации с Авастином в дозе 7.5 мг/кг или 15 мг/кг или без него

Результаты

Результаты лечения больных, получавших химиотерапию в комбинации с Авастином в дозе 15 мг/кг, были лучше, чем у получавших только химиотерапию (Таблица 7.1). В группе химиотерапии в комбинации с Авастином в дозе 15 мг/кг время до прогрессирования заболевания было достоверно больше, чем в группе химиотерапии ($p = 0.023$; Таблица 7.1). По сравнению с проведением только химиотерапии, общая выживаемость больных, получавших химиотерапию в комбинации с Авастином в дозе 15 мг/кг, также была больше.

В группе химиотерапии в комбинации с Авастином в дозе 15 мг/кг время до прогрессирования заболевания было достоверно больше, чем в группе химиотерапии ($p = 0.023$)

Таблица 7.1. Результаты лечения больных метастатическим немелкоклеточным раком легкого карбоплатином/паклитакселом в комбинации с Авастином в дозах 7.5 мг/кг, 15 мг/кг или без него (59). Воспроизводится с разрешения по материалам Американского общества клинической онкологии (ASCO)

	Только химиотерапия (n = 32)	Химиотерапия + Авастин 7.5 мг/кг (n = 32)	Химиотерапия + Авастин 15 мг/кг (n = 34)
Медиана выживаемости, месяцы (диапазон)	14.9 (0.2–57.0)	11.6 (0.2–56.8) p = 0.84	17.7 (0.8–57.8) p = 0.63
Медиана выживаемости без прогрессирования (месяцы)			
Оценка исследователя	4.2	4.3	7.4
Независимая оценка	5.9	4.1	7.0
Частота объективного ответа (%)			
Оценка исследователя	18.8	28.1	31.5*
Независимая оценка	31.3	21.9	40.0*

* n = 35

Следует отметить, что выживаемость в контрольной группе в лучшую сторону отличается от этого показателя в других исследованиях – 14.9 месяцев, в сравнении с 8 месяцами в аналогичных группах больных (76, 77). Это может быть частично обусловлено тем, что 19 из 32 больных контрольной группы по мере прогрессирования заболевания перешли в другую группу на терапию Авастином.

Хотя нежелательные явления носили слабо выраженный характер и легко купировались, у 6 больных, получавших Авастин, развилось тяжелое легочное кровотечение (5 из них получали препарат в дозе 7.5 мг/кг, один – в дозе 15 мг/кг). Многофакторный анализ показал, что наибольший риск этого осложнения характерен для больных со сквамозноклеточной опухолью. По этой причине в планируемые исследования Авастина при немелкоклеточном раке легкого была внесена коррекция – в критерии исключения добавили пациентов со сквамозноклеточной гистологической картиной опухоли.

Полученные результаты также позволяют предполагать, что лечение Авастином в дозе 7.5 мг/кг через каждые 3 недели не имеет никаких преимуществ, по сравнению с терапией контрольной группы (Таблица 7.2). Однако на этом основании не представляется возможным сделать вывод о неэффективности Авастина в дозе 7.5 мг/кг через каждые 3 недели. Как упоминалось ранее, многие больные из контрольной группы

По этой причине в планируемые исследования Авастина при немелкоклеточном раке легкого была внесена коррекция – в критерии исключения добавили пациентов со сквамозноклеточной гистологической картиной опухоли

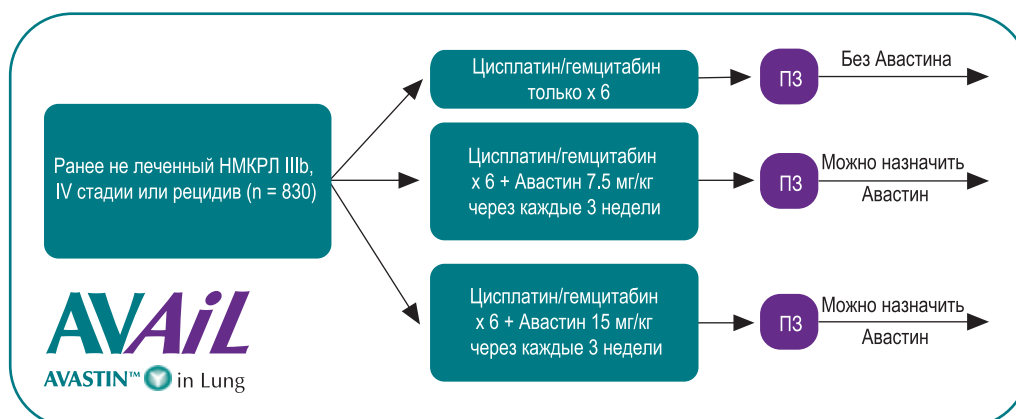


Рисунок 7.2. Дизайн исследования III фазы по лечению метастатического немелкоклеточного рака легких Авастином (AVAIL)



перешли на Авастин, что могло улучшить выживаемость. Кроме того, в группе Авастина в дозе 7.5 мг/кг было больше больных со сквамозноклеточным раком легкого (10/32, в сравнении с 3/34 больных в группе Авастина в дозе 15 мг/кг), а это могло повысить смертность в связи с эпизодами тяжелого легочного кровотечения в группе, получавшей препарат в дозе 7.5 мг/кг. Для прояснения этой проблемы обе дозы будут изучаться на первом этапе проводимого компанией «Рош» исследования III фазы по применению гемцитабина/цисплатина в комбинации с Авастином или без него (Рисунок 7.2).

Это исследование имеет двухэтапный дизайн:

- Вначале 210 больных будут рандомизированы в одну из трех групп (1:1:1).
- После оценки данных по безопасности по этим пациентам будет продолжена рандомизация в группу только химиотерапии гемцитабином/цисплатином и в две группы на терапию Авастином (1:1).
- Цисплатин будет применяться в дозе 80 мг/м² в/в через каждые 3 недели и Гемцитабин будет применяться в дозе 1250 мг/м² в дни 1 и 8 каждого трехнедельного цикла.
- Главным параметром эффективности является общая выживаемость, вторичными параметрами – выживаемость без прогрессирования заболевания, частота объективного ответа и безопасность.

Метастатический рак почки

У большинства больных раком почки эффективность лечения остается недостаточной, в связи с чем требуются новые методы лечения

Метастатический рак почки обычно резистентен к химиотерапии, которая в лучшем случае дает весьма ограниченный эффект. Хотя в настоящее время предпочтение отдается разным видам иммунотерапии, таким как ИФН- α и ИЛ-2 (78), эта терапия обычно весьма умеренно увеличивает медиану выживаемости (79). У большинства больных раком почки эффективность лечения остается недостаточной, в связи с чем требуются новые методы лечения.

У большинства больных почечноклеточным раком утеряна функция опухолевого гена-супрессора – гена фон-Хиппеля-Линдау (VHL). Ген VHL подавляет активность мРНК VEGF. В обычных условиях белок VHL подавляет активность VEGF, связывая фактор транскрипции HIF-1 (80). Однако в условиях гипоксии HIF-1 не деградирует, происходит стимуляция транскрипции VEGF и, в результате, экспрессия VEGF (Рисунок 7.3). Аналогично, в результате мутации гена VHL также не происходит деградация HIF-1, вследствие чего начинается выраженная экспрессия VEGF (81).

В результате мутации гена VHL не происходит деградация HIF-1, вследствие чего начинается выраженная экспрессия VEGF

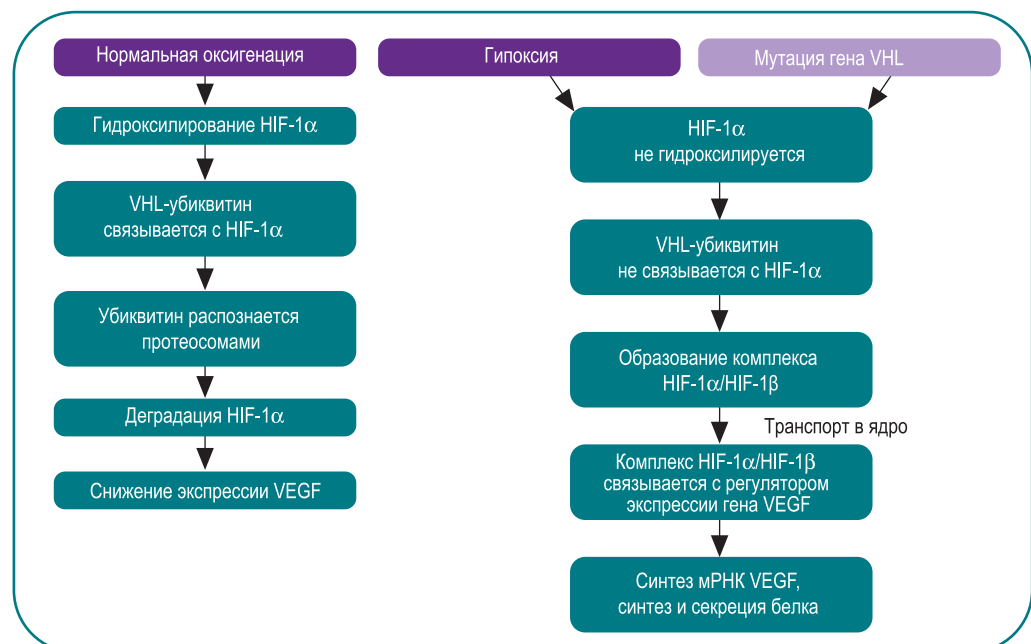


Рисунок 7.3. Роль гена VHL и гипоксии в контроле экспрессии VEGF

Этот факт особенно важен, так как ученые показали, что повышенные концентрации VEGF коррелируют с ухудшением выживаемости (82). Вот почему проводится изучение Авастина как средства терапии метастатического рака почки.

Исследование II фазы по применению Авастина при почечноклеточном раке

Дизайн исследования

В рандомизированном, двойном слепом исследовании II фазы у 116 больных сравнивали применение Авастина в дозах 3 мг/кг или 10 мг/кг через каждые 2 недели и плацебо (Рисунок 7.4) (60, 83). Пациентам разрешалось переходить в другую группу – с приема плацебо на Авастин в дозе 3 мг/кг, в комбинации с талидомидом или без него, поэтому общая выживаемость была вторичным параметром эффективности. Двумя главными критериями эффективности были время до прогрессирования заболевания и частота объективного ответа.

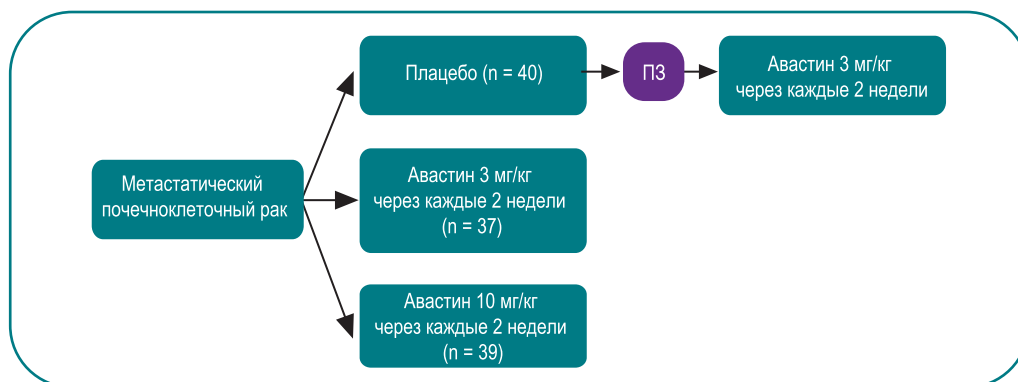


Рисунок 7.4. Дизайн исследования II фазы по терапии Авастином больных метастатическим раком почки

Результаты

Это исследование было прекращено досрочно, после того, как промежуточный анализ показал, что оно удовлетворяет критериям раннего прекращения. У больных, получавших Авастин в дозе 10 мг/кг, выживаемость без прогрессирования заболевания была достоверно более продолжительной (4.8 месяцев), чем у пациентов на плацебо (2.5 месяца; отношение риска = 2.55; $p < 0.001$; Рисунок 7.5). При сравнении группы, получавшей Авастин в дозе 3 мг/кг, с группой плацебо была выявлена тенденция к наличию разницы во времени до прогрессирования заболевания (отношение риска = 1.26; $p = 0.053$). То, что разница не достигла статистической достоверности, могло быть связано с небольшим числом больных в данном исследовании.

У больных, получавших Авастин в дозе 10 мг/кг выживаемость без прогрессирования заболевания была достоверно более продолжительной (4.8 месяцев), чем у пациентов, получавших плацебо (2.5 месяца; отношение риска = 2.55; $p < 0.001$)

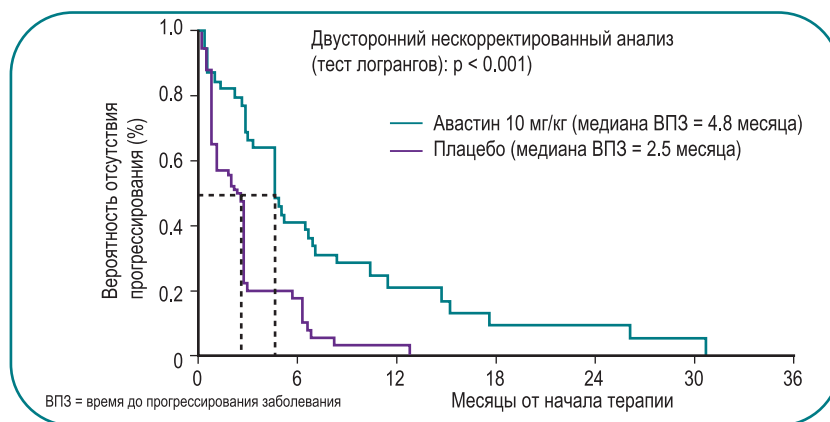


Рисунок 7.5. Выживаемость без прогрессирования заболевания у больных метастатическим раком почки, получавшим Авастин или плацебо (60) Воспроизводится с разрешения, © Медицинское общество Массачусетса, все права сохранены



Четверо больных, включенных в это исследование, получали затем Авастин в течение 3–5 лет и не имели прогрессирования опухоли

Улучшения выживаемости не отмечалось. Это можно объяснить либо тем, что пациенты с прогрессированием болезни на фоне применения плацебо могли начинать лечение Авастином (с талидомидом или без него), либо тем, что в исследование было включено лишь небольшое число больных. Объективный ответ наблюдался только в группе Авастина в дозе 10 мг/кг (частичный объективный ответ был получен у 4 больных [10%]).

Побочные эффекты были минимальными. Угрожающих жизни токсических явлений или летальных исходов, связанных с применением Авастина, не было. Самыми частыми нежелательными явлениями были артериальная гипертензия и бессимптомная протеинурия.

Четверо больных, включенных в это исследование, получали затем Авастин в течение 3–5 лет и не имели прогрессирования опухоли. Хотя у трех из них отмечалась значительная протеинурия, функция почек у этих пациентов остается нормальной (84).

Авастин в комбинации с эрлотинибом при метастатическом почечноклеточном раке

К настоящему моменту в исследование II фазы, в котором изучается применение Авастина в дозе 10 мг/кг через каждые 2 недели в комбинации с эрлотинибом, включено 62 больных с метастатическим почечноклеточным раком (84).

Предварительные данные по 58 пациентам указывают на значительную эффективность лечения (Таблица 7.2).

Промежуточные результаты показывают, что медиана общей выживаемости еще не достигнута и что медиана времени до прогрессирования составляет около 1 года. Годичная выживаемость без прогрессирования заболевания и общая выживаемость составили, соответственно, 50% и 81%. Эта схема терапии переносилась хорошо, а среди самых частых нежелательных явлений, зарегистрированы сыпь и диарея, связанные с применением эрлотиниба.

Таблица 7.2. Результаты лечения больных метастатическим почечноклеточным раком, получавших Авастин в комбинации с эрлотинибом (84)

Объективный ответ	Число (%) больных
Частичный ответ	12 (21)
Минимальный ответ	12 (21)
Стабилизация заболевания	26 (45)
Прогрессирование заболевания	8 (13)

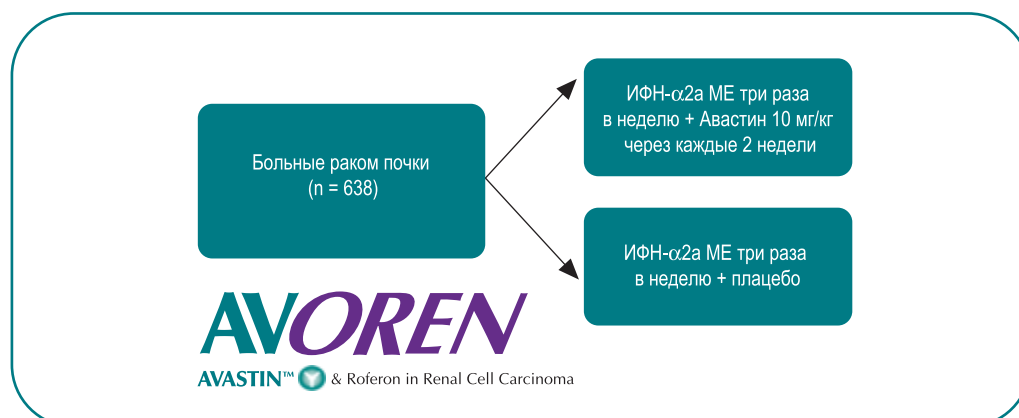


Рисунок 7.6. Исследование III фазы по терапии больных метастатическим почечноклеточным раком Авастином в комбинации с ИФН -2а: дизайн исследования AVOREN

Дальнейшая разработка Авастина при почечноклеточном раке

В настоящее время проводятся два исследования III фазы по применению Авастина при почечноклеточном раке. В первом пациентов рандомизируют на терапию Авастином в комбинации с ИФН- α 2a (интерфероном-альфа2a) или на монотерапию ИФН- α 2a (Рисунок 7.6). Главный критерий эффективности – общая выживаемость; исследование обладает 80% статистической мощностью для демонстрации ее увеличения от 13 до 17 месяцев.

Кроме того, Группа В по изучению рака и лейкоза в США (Cancer and Leukemia Group B, или CALGB) проводит сейчас аналогичное исследование в США, в котором 600 больных будут рандомизированы на лечение Авастином в комбинации с ИФН- α 2b или на монотерапию ИФН- α 2b. Главным параметром эффективности в этом исследовании служит общая выживаемость.

Метастатический рак поджелудочной железы

Недавно полученные данные показали, что комбинация эрлотиниба и гемцитабина улучшает выживаемость, по сравнению с этим показателем на монотерапии гемцитабином (85). Из-за высокой смертности при данном заболевании исследователи продолжают изучать комбинации с новыми лекарственными средствами. VEGF играет важную роль при раке поджелудочной железы (86, 87). Следовательно, терапия Авастином рассматривается в качестве возможного терапевтического подхода.

Исследование II фазы по применению Авастина в комбинации с гемцитабином при распространенном раке поджелудочной железы

В неконтролируемом исследовании II фазы у 52 больных с раком поджелудочной железы IV стадии изучали добавление Авастина в дозе 10 мг/кг через каждые 2 недели к современному стандарту терапии – гемцитабину (62).

Результаты были обнадеживающими: частичный объективный ответ был достигнут у 19% больных, а еще у 48% заболевание стабилизировалось (Таблица 7.3). У больных метастатическим раком поджелудочной железы, получавших Авастин в комбинации с гемцитабином, медиана общей выживаемости равнялась 8.7 месяцев, а медиана времени до прогрессирования – 5.8 месяцев. Годичная общая выживаемость составила 29%. Эти данные в положительную сторону отличаются от результатов монотерапии гемцитабином (88). В целом, эта комбинация переносилась хорошо, хотя у одного пациента с прорастанием опухоли в двенадцатиперстную кишку возникло желудочно-кишечное кровотечение с летальным исходом, а у двух пациентов развились перфорации кишки (одна – степени 4, одна – с летальным исходом). Эта многообещающая эффективность и безопасность послужили основанием для начала двух исследований III фазы по применению Авастина в комбинации с режимами на основе гемцитабина в качестве терапии первой линии.

Таблица 7.3. Результаты лечения больных метастатическим раком поджелудочной железы Авастином в комбинации с гемцитабином

	Число (%)
Объективный ответ	
Частичный объективный ответ	10 (19)
Стабилизация	25 (48)
Прогрессирование	13 (25)
Отмена терапии	4 (8)
Длительность объективного ответа (месяцы)	8.7
Медиана времени до прогрессирования (месяцы)	5.8
6-месячная выживаемость (%)	75
Годичная выживаемость (%)	29

В настоящее время проводятся два исследования III фазы по применению Авастина при почечноклеточном раке. В первом пациентов рандомизируют на терапию Авастином в комбинации с ИФН- α 2a (интерфероном-альфа2a) или на монотерапию ИФН- α 2a

VEGF играет важную роль при раке поджелудочной железы

У больных метастатическим раком поджелудочной железы, получавших Авастин в комбинации с гемцитабином, медиана общей выживаемости равнялась 8.7 месяцев, а медиана времени до прогрессирования – 5.8 месяцев



Сейчас проводятся два исследования Авастина III фазы при раке поджелудочной железы. Первое (BO17706) – рандомизированное исследование III фазы по комбинированной терапии гемцитабином и эрлотинибом в сочетании с Авастином в дозе 5 мг/кг через каждые 2 недели или без него, у ранее не леченных больных раком поджелудочной железы (Рисунок 7.7). В исследование предполагается набрать 600 больных, которые будут получать терапию до прогрессирования болезни. Переход из группы «гемцитабин + эрлотиниб» в группу «гемцитабин + эрлотиниб + Авастин» допускаться не будет. Главным параметром эффективности является общая выживаемость, а вторичные параметры эффективности включают выживаемость без прогрессирования заболевания и частоту объективного ответа.

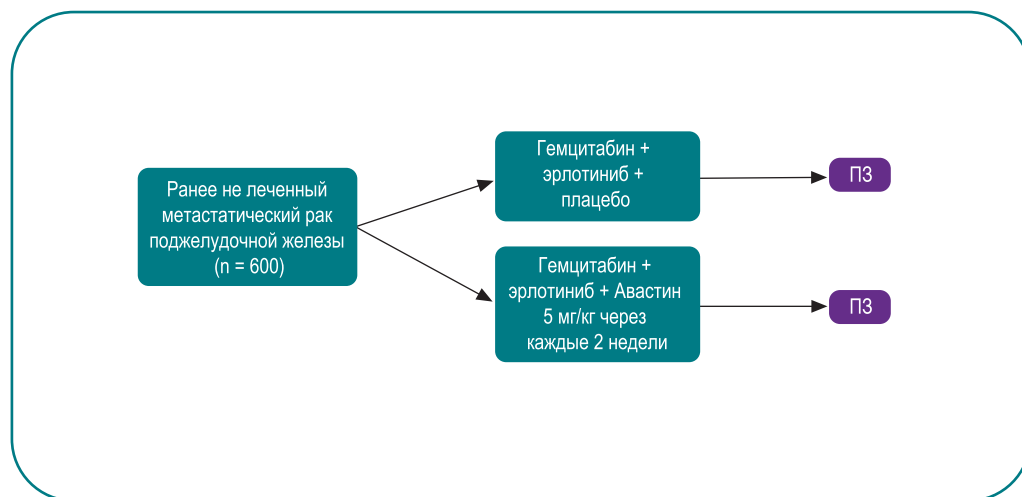


Рисунок 7.7. Исследование III фазы по терапии рака поджелудочной железы Авастином

Второе рандомизированное исследование III фазы, которое проводится в настоящее время, – это CALGB 80303. В нем сравнивают комбинированную терапию гемцитабином и Авастином с монотерапией гемцитабином у ранее не леченных больных с местно-распространенным (стадия III) и метастатическим (стадия IV) раком поджелудочной железы (Рисунок 7.8). В исследование будут набраны 530 больных, которые будут получать терапию гемцитабином в дозе 1000 мг/м² один раз в неделю в течение 3 недель 4-недельного цикла. Авастин в дозе 10 мг/кг будет вводиться через каждые 2 недели. Первичным параметром эффективности является общая выживаемость.

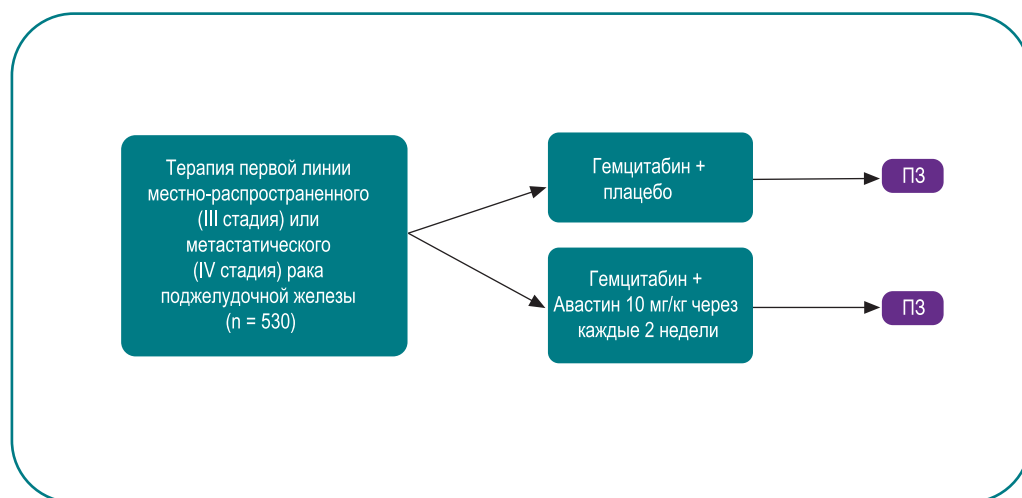


Рисунок 7.8. Исследование III фазы по комбинированной терапии ранее не леченого рака поджелудочной железы Авастином и гемцитабином или монотерапии гемцитабином

Метастатический рак молочной железы

Исследование II фазы с постепенным повышением доз Авастина у больных, ранее леченных по поводу метастатического рака молочной железы

В исследовании II фазы больных рандомизировали на терапию Авастином в дозах 3 мг/кг, 10 мг/кг или 20 мг/кг через каждые 2 недели (Рисунок 7.9) (61).

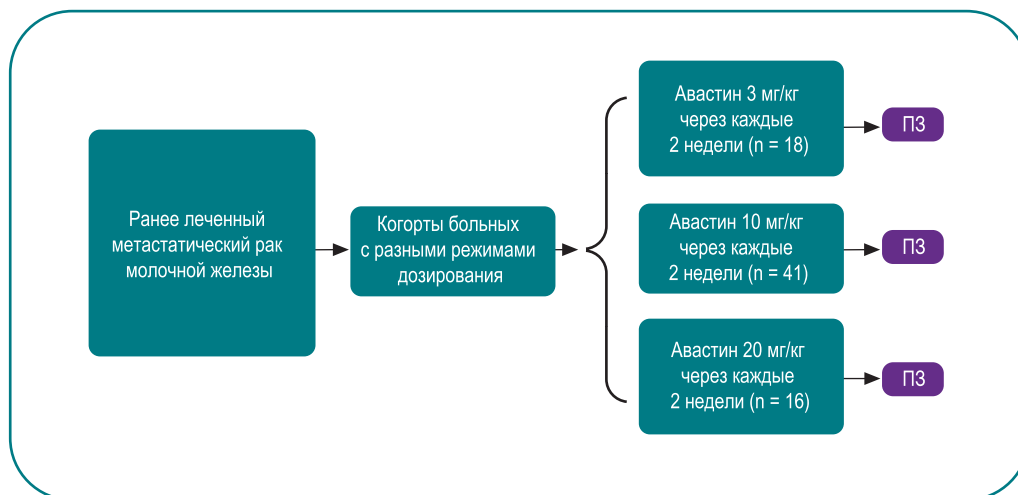


Рисунок 7.9. Исследование II фазы по лечению больных метастатическим раком молочной железы Авастином

В этом исследовании суммарная частота объективного ответа составила 6.7%. К 22 неделе лечения Авастином у 17% пациенток с метастатическим раком молочной железы заболевание стабилизировалось или отмечалось некоторое улучшение; это сопоставимо с показателями на монотерапии другими препаратами в аналогичных группах больных. Кроме того, Авастин хорошо переносился. В группе, получавшей Авастин в дозе 20 мг/кг, ограничивающими дозу нежелательными явлениями были головная боль, тошнота и рвота. Прочие побочные эффекты были сходны с таковыми при использовании препарата по другим показаниям, включая купируемую артериальную гипертензию и бессимптомную протеинурию.

В целом, эти данные были многообещающими и легли в основу запланированного исследования III фазы у аналогичной подгруппы больных.

Исследование III фазы: Авастин в комбинации с капецитабином при метастатическом раке молочной железы

В исследовании III фазы сравнивали терапию Авастином в дозе 15 мг/кг через каждые 3 недели в комбинации с капецитабином в дозе 2500 мг/м² в сутки с монотерапией капецитабином у 462 больных метастатическим раком молочной железы, резистентным к таксанам и антрациклинам (Рисунок 7.10) (89).

В этом исследовании было установлено, что Авастин обладает биологической активностью в этой подгруппе пациенток, ранее получивших массивную терапию: в группе комбинированной терапии частота объективного ответа была достоверно выше, чем в группе монотерапии капецитабином (независимо оцененная частота объективного ответа составила, соответственно, 19.8% и 9.1%, $p = 0.001$; оцененная исследователями частота объективного ответа составила 30.2% и 19.1%, соответственно, $p = 0.006$). Однако главный параметр эффективности в этом исследовании – выживаемость без прогрессирования заболевания – был одинаковым на обоих режимах терапии (4.86 и 4.17 месяцев, $p = 0.857$).

Данная комбинация переносилась хорошо. Более того, добавление Авастина не влияло на частоту и степень тяжести токсических явлений, связанных с приемом капецитабина.

Результаты этого исследования позволяют предполагать активность Авастина при раке молочной железы. Однако ранее леченные пациентки с метастатической стадией заболевания не являются оптимальной целевой группой для назначения этого

К 22 неделе лечения Авастином у 17% пациенток с метастатическим раком молочной железы заболевание стабилизировалось или отмечалось некоторое улучшение; это сопоставимо с показателями на монотерапии другими препаратами в аналогичных группах больных

В этом исследовании было установлено, что Авастин обладает биологической активностью в этой подгруппе пациенток, ранее получивших массивную терапию: в группе комбинированной терапии частота объективного ответа была достоверно выше, чем в группе монотерапии капецитабином

Данная комбинация переносилась хорошо. Более того, добавление Авастина не влияло на частоту и степень тяжести токсических явлений, связанных с приемом Кселоды

препарата. Механизм действия Авастина в сочетании со снижением относительного влияния VEGF по мере прогрессирования болезни (90) позволяет предполагать, что Авастин мог бы быть более эффективным на более ранних стадиях заболевания, а также у пациенток с меньшей опухолевой нагрузкой. Исходя из этого, в настоящее время проводится исследование III фазы по применению Авастина в комбинации с химиотерапией для первой линии терапии метастатического рака молочной железы.

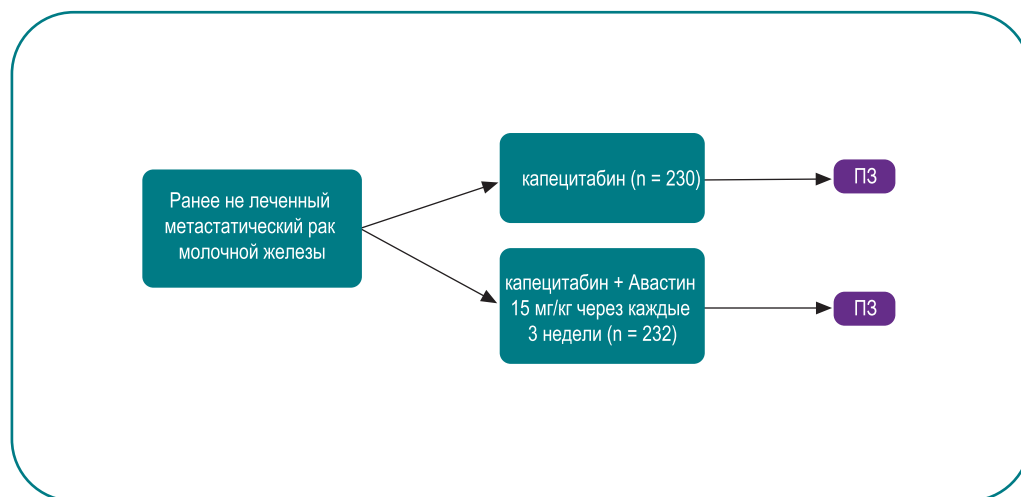


Рисунок 7.10. Дизайн исследования: исследование III фазы по применению капецитабина в комбинации с Авастином или без него у больных метастатическим раком молочной железы, резистентных к таксанам и антрациклинам

Заключение

Авастин может стать эффективным средством терапии многих типов опухолей. Как указывают приведенные данные, профиль безопасности Авастина одинаков при всех типах опухолей, изученных на сегодня, за исключением, возможно, немелкоклеточного рака легкого, где необходимо отбирать пациентов во избежание потенциально летальных кровотечений. Такие осложнения не отмечались при назначении препарата по другим показаниям. Накопленные данные свидетельствуют не только о хорошей переносимости, но и об эффективности Авастина при этих типах опухолей, что оправдывает расширение программы клинических исследований, с проведением исследований III фазы при немелкоклеточном раке легкого, почечноклеточном раке, раке поджелудочной железы и метастатическом раке молочной железы.

Повышенная экспрессия VEGF и ее влияние на прогноз позволяют предполагать, что Авастин может играть роль при лечении ряда других опухолей, помимо обсуждавшихся. Сюда относятся как солидные опухоли, типа рака предстательной железы и рака яичников, так и гемобластозы, такие как лейкозы и неходжкинская лимфома. Вследствие этого проводится исследования по оценке роли Авастина и при этих разновидностях опухолей.

СЛОВАРЬ ТЕРМИНОВ

Ангиогенез

Образование новых кровеносных сосудов. При онкологических заболеваниях ангиогенез крайне важен, поскольку для роста опухоли требуются питательные вещества и кислород, которые поступают по кровеносным сосудам. Кровеносные сосуды опухоли также являются путем распространения метастазов.

Ангиогенное переключение

Изменение экспрессии фактора роста, необходимое, чтобы опухоль развивала свой собственный кровоток и не зависела от процессов диффузии при потреблении кислорода и питательных веществ. Зависимость от диффузии ограничивает размеры опухоли 1–2 мм, в то время как наличие сосудистого русла позволяет опухоли быстро расти.

Антиангиогенный

Любой фактор или препарат, подавляющий ангиогенез.

Эндотелиальные клетки

Клетки, выстилающие все кровеносные сосуды и формирующие начальные трубчатые структуры, которые являются основой для любого типа сосудов. Клетки эндотелия – это основной тип клеток, на которые влияет активность многих ангиогенных факторов, включая фактор роста эндотелия сосудов.

Эндотелий

Внутренний слой стенки кровеносных сосудов, состоящий из эндотелиальных клеток.

Гуманизация

Методика, позволяющая перенести определяющие комплементарность регионы антител других видов (не человека, например, мыши) в структуру человеческих антител. Благодаря этому антитела человека приобретают характеристики связывания, присущие исходным антителам мыши. Это препятствует развитию иммунных реакций, направленных на антитела.

Гипоксия

Недостаток кислорода. Это главный стимул для первоначального высвобождения проангиогенных сигналов опухолью.

Проангиогенный

Любой фактор или препарат, стимулирующий ангиогенез.

Онкогенез

Рост и развитие опухолей.

Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF)

Ключевой медиатор опухолевого ангиогенеза у человека. VEGF представляет собой фактор роста, который высвобождается опухолями и стимулирует рост, миграцию и выживание эндотелиальных клеток.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Carmeliet P, Jain RK. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature* 2000;407:249–57.
2. Jain RK. Molecular regulation of vessel maturation. *Nat Med* 2003;9:685–93.
3. Carmeliet P. Angiogenesis in health and disease. *Nat Med* 2003;9:653–60.
4. Bergers G, Benjamin LE. Tumorigenesis and the angiogenic switch. *Nat Rev Cancer* 2003;3:401–10.
5. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003;9:669–76.
6. Lewis NL, Meropol NJ. Development of new agents for the treatment of advanced colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2003;3:154–64.
7. Yancopoulos GD, Davis S, Gale NW, Rudge JS, Wiegand SJ, Holash J. Vascular-specific growth factors and blood vessel formation. *Nature* 2000;407:242–8.
8. Shibuya M. Structure and function of VEGF/VEGF-receptor system involved in angiogenesis. *Cell Struct Funct* 2001;26:25–35.
9. Gerber HP, Hillan KJ, Ryan AM, et al. VEGF is required for growth and survival in neonatal mice. *Development* 1999;126:1149–59.
10. Ferrara N, Carver-Moore K, Chen H, et al. Heterozygous embryonic lethality induced by targeted inactivation of the VEGF gene. *Nature* 1996;380:439–42.
11. Carmeliet P, Ferreira V, Breier G, et al. Abnormal blood vessel development and lethality in embryos lacking a single VEGF allele. *Nature* 1996;380:435–9.
12. Fong GH, Rossant J, Gertsenstein M, Breitman ML. Role of the Flt-1 receptor tyrosine kinase in regulating the assembly of vascular endothelium. *Nature* 1995;376:66–70.
13. Shalaby F, Rossant J, Yamaguchi TP, et al. Failure of blood-island formation and vasculogenesis in Flk-1-deficient mice. *Nature* 1995;376:62–6.
14. Poon RT-P, Fan S-T, Wong J. Clinical implications of circulating angiogenic factors in cancer patients. *J Clin Oncol* 2001;19:1207–25.
15. Jain RK. Normalizing tumor vasculature with anti-angiogenic therapy: a new paradigm for combination therapy. *Nat Med* 2001;7:987–9.
16. Jain RK. Tumor angiogenesis and accessibility: role of vascular endothelial growth factor. *Semin Oncol* 2002;29:3–9.
17. Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, Novotny W. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov* 2004;3:391–400.
18. Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in regulation of physiological angiogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001;280:C1358–66.
19. Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in the regulation of angiogenesis. *Kidney Int* 1999;56:794–814.
20. Houck KA, Leung DW, Rowland AM, Winer J, Ferrara N. Dual regulation of vascular endothelial growth factor bioavailability by genetic and proteolytic mechanisms. *J Biol Chem* 1992;267:26031–7.
21. Park JE, Keller GA, Ferrara N. The vascular endothelial growth factor (VEGF) isoforms: differential deposition into the subepithelial extracellular matrix and bioactivity of extracellular matrix-bound VEGF. *Mol Biol Cell* 1993;4:1317–26.
22. Achen MG, Stacker SA. The vascular endothelial growth factor family; proteins which guide the development of the vasculature. *Int J Exp Pathol* 1998;79:255–65.
23. Ferrara N. VEGF and the quest for tumour angiogenesis factors. *Nat Rev Cancer* 2002;2:795–803.
24. Ben-Av P, Crofford LJ, Wilder RL, Hla T. Induction of vascular endothelial growth factor expression in synovial fibroblasts by prostaglandin E and interleukin-1: a potential mechanism for inflammatory angiogenesis. *FEBS Lett* 1995;372:83–7.
25. Cohen T, Nahari D, Cerem LW, Neufeld G, Levi BZ. Interleukin 6 induces the expression of vascular endothelial growth factor. *J Biol Chem* 1996;271:736–41.
26. Soh EY, Sobhi SA, Wong MG, et al. Thyroid-stimulating hormone promotes the secretion of vascular endothelial growth factor in thyroid cancer cell lines. *Surgery* 1996;120:944–7.
27. Frank S, Hubner G, Breier G, Longaker MT, Greenhalgh DG, Werner S. Regulation of vascular endothelial growth factor expression in cultured keratinocytes. Implications for normal and impaired wound healing. *J Biol Chem* 1995;270:12607–13.
28. Hanrahan V, Currie MJ, Gunningham SP, et al. The angiogenic switch for vascular endothelial growth factor (VEGF)-A, VEGF-B, VEGF-C, and VEGF-D in the adenoma-carcinoma sequence during colorectal cancer progression. *J Pathol* 2003;200:183–94.
29. Neufeld G, Kessler O, Vadasz Z, Gluzman-Poltorak Z. The contribution of proangiogenic factors to the progression of malignant disease: role of vascular endothelial growth factor and its receptors. *Surg Oncol Clin N Am* 2001;10:339–56.
30. Nagy JA, Vasile E, Feng D, et al. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor induces lymphangiogenesis as well as angiogenesis. *J Exp Med* 2002;196:1497–506.
31. Eberhard A, Kahlert S, Goede V, Hemmerlein B, Plate KH, Augustin HG. Heterogeneity of angiogenesis and blood vessel maturation in human tumors: implications for antiangiogenic tumor therapies. *Cancer Res* 2000;60:1388–93.
32. Gabrilovich DI, Ishida T, Nadaf S, Ohm JE, Carbone DP. 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.

33. Vitaliti A, Wittmer M, Steiner R, Wyder L, Neri D, Klemenz R. Inhibition of tumor angiogenesis by a single-chain antibody directed against vascular endothelial growth factor. *Cancer Res* 2000;60:4311–4.
34. Warren RS, Yuan H, Matli MR, Gillett NA, Ferrara N. Regulation by vascular endothelial growth factor of human colon cancer tumorigenesis in a mouse model of experimental liver metastasis. *J Clin Invest* 1995;95:1789–97.
35. Wildiers H, Guetens G, De Boeck G, et al. Effect of antivascular endothelial growth factor treatment on the intratumoral uptake of CPT-11. *Br J Cancer* 2003;88:1979–86.
36. Lee C-G, Heijin M, di Tomaso E, et al. Anti-vascular endothelial growth factor treatment augments tumor radiation response under normoxic or hypoxic conditions. *Cancer Res* 2000;60:5565–70.
37. Harmey JH, Bouchier-Hayes D. Vascular endothelial growth factor (VEGF), a survival factor for tumour cells: implications for anti-angiogenic therapy. *Bioessays* 2002;24:280–3.
38. Ferrer FA, Miller LJ, Lindquist R, et al. Expression of vascular endothelial growth factor receptors in human prostate cancer. *Urology* 1999;54:567–72.
39. Decaussin M, Sartelet H, Robert C, et al. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its two receptors (VEGF-R1-Flt1 and VEGF-R2-Flk1/KDR) in non-small cell lung carcinomas (NSCLCs): correlation with angiogenesis and survival. *J Pathol* 1999;188:369–77.
40. Gerber H-P, Ferrara N. The role of VEGF in normal and neoplastic hematopoiesis. *J Mol Med* 2003;81:20–31.
41. Presta LG, Chen H, O'Connor SJ, et al. Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. *Cancer Res* 1997;57:4593–9.
42. Wiesmann C, Fuh G, Christinger HW, Eigenbrot C, Wells JA, de Vos AM. Crystal structure at 1.7 Å resolution of VEGF in complex with domain 2 of the Flt-1 receptor. *Cell* 1997;91:695–704.
43. Kim KJ, Li B, Winer J, et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis suppresses tumour growth in vivo. *Nature* 1993;362:841–4.
44. Zhu Z, Bohlen P, Witte L. Clinical development of angiogenesis inhibitors to vascular endothelial growth factor and its receptors as cancer therapeutics. *Curr Cancer Drug Targets* 2002;2:135–56.
45. Gerber H, Kowalski J, Sherman D, Eberhard D, Ferrara N. Complete inhibition of rhabdomyosarcoma xenograft growth and neovascularization requires blockade of both tumor and host vascular endothelial growth factor. *Cancer Res* 2000;60:6253–8.
46. Rowe DH, Huang JH, Kayton ML, et al. Anti-VEGF antibody suppresses primary tumor growth and metastasis in an experimental model of Wilms' tumor. *J Pediatr Surg* 2000;35:30–3.
47. Borgstrom P, Hillan KJ, Sriram Rao P, Ferrara N. Complete inhibition of angiogenesis and growth of microtumors by anti-vascular endothelial growth factor neutralizing antibody: novel concepts of angiostatic therapy from intravital videomicroscopy. *Cancer Res* 1996;56:4032–9.
48. Yuan F, Chen Y, Dellian M, Safabakhsh N, Ferrara N, Jain RK. Time-dependent vascular regression and permeability changes in established human tumor xenografts induced by an anti-vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor antibody. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93:14765–70.
49. Borgstrom P, Gold DP, Hillan KJ, Ferrara N. Importance of VEGF for breast cancer angiogenesis in vivo: implications from intravital microscopy of combination treatments with an anti-VEGF neutralizing monoclonal antibody and doxorubicin. *Anticancer Res* 1999;19:4203–14.
50. Fox WD, Higgins B, Maiese KM, et al. Antibody to vascular endothelial growth factor slows growth of an androgen-independent xenograft model of prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2002;8:3226–31.
51. Kabbinnar FF, Wong JT, Ayala RE, Wintroub AB, Kim KJ, Ferrara N. The effect of antibody to vascular endothelial growth factor and cisplatin on the growth of lung tumors in nude mice. *Proc Am Assoc Cancer Res* 1995;36:488 (Abstract 2906).
52. Soffer SZ, Moore JT, Kim E, et al. Combination antiangiogenic therapy: increased efficacy in a murine model of Wilms tumor. *J Pediatr Surg* 2001;36:1177–81.
53. Shen BQ, Stainton S, Li D, Pelletier N, Zioncheck TF. Combination of Avastin™ and Xeloda® synergistically inhibits colorectal tumor growth in a COLO205 tumor xenograft model. *Proc Am Assoc Cancer Res* 2004;45:508 (Abstract 2203).
54. Ryan AM, Eppler DB, Hagler KE, et al. Preclinical safety evaluation of rhuMABVEGF, an antiangiogenic humanized monoclonal antibody. *Toxicol Pathol* 1999;27:78–86.
55. Gordon MS, Margolin K, Talpaz M, et al. Phase I safety and pharmacokinetic study of recombinant human anti-vascular endothelial growth factor in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:843–50.
56. Margolin K, Gordon MS, Holmgren E, et al. Phase Ib trial of intravenous recombinant humanized monoclonal antibody to vascular endothelial growth factor in combination with chemotherapy in patients with advanced cancer: pharmacologic and long-term safety data. *J Clin Oncol* 2001;19:851–6.
57. Kabbinnar F, Hurwitz HJ, Fehrenbacher L, et al. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:60–5.
58. Kabbinnar FF, Schulz J, McCleod M, et al. Addition of bevacizumab to bolus 5-FU/leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 2005. In press.
59. Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:2184–91.
60. Yang JC, Haworth L, Sherry RM, et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 2003;349:427–34.
61. Cobleigh MA, Langmuir VK, Sledge GW, et al. A phase I/II dose-escalation trial of bevacizumab in previously treated metastatic breast cancer. *Semin Oncol* 2003;30:117–24.
62. Kindler HL, Friberg G, Stadler WM, et al. Bevacizumab (B) plus gemcitabine (G) in patient (pts) with advanced pancreatic cancer (PC): updated results of a multi-center phase II trial. *J Clin Oncol* 2004;22(July 15 Suppl.): Abstract 4009.



63. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335–42.
64. Miller KD, Chap LI, Holmes FA, et al. Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:792–9.
65. Fyfe GA, Hurwitz H, Fehrenbacher L, et al. Bevacizumab plus irinotecan/5-FU/leucovorin for treatment of metastatic colorectal cancer results in survival benefit in all pre-specified patient subgroups. *J Clin Oncol* 2004;22(July 15 Suppl.):Abstract 3617.
66. Koeppen H, Ince W, Holmgren E, et al. Molecular tumor characteristics and response to bevacizumab plus irinotecan/5-fluorouracil/leucovorin in metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer Suppl* 2004;2:48 (Abstract 150).
67. Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, Schmoll HJ. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol* 2004;22:1209–14.
68. Kabbinavar FF, Schulz J, McCleod M, et al. Bevacizumab (a monoclonal antibody to vascular endothelial growth factor) to prolong progression-free survival in first-line colorectal cancer (CRC) in subjects who are not suitable candidates for first-line CPT-11. *J Clin Oncol* 2004;22(July 15 Suppl.): Abstract 3516.
69. Mass RD, Fyfe G, Hambleton J, et al. Bevacizumab in combination with 5-FU/leucovorin improves survival in patients with metastatic colorectal cancer: a combined analysis. *J Clin Oncol* 2004;22(July 15 Suppl.): Abstract 3616.
70. Novotny WF, Holmgren E, Nelson B, Mass R, Kabbinavar F, Hurwitz H. Bevacizumab (a monoclonal antibody to vascular endothelial growth factor) does not increase the incidence of venous thromboembolism when added to first-line chemotherapy to treat metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(July 15 Suppl.): Abstract 3529.
71. Langmuir VK, Cobleigh MA, Herbst RS, et al. Successful long-term therapy with bevacizumab (Avastin) in solid tumors. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21 (Abstract 32).
72. Hambleton J, Novotny WF, Hurwitz H, et al. Bevacizumab does not increase bleeding in patients with metastatic colorectal cancer receiving concurrent anticoagulation. *J Clin Oncol* 2004;22(July 15 Suppl.): Abstract 3528.
73. Scappaticci F, Fehrenbacher L, Cartwright T, et al. Analysis of wound healing and bleeding post-surgery in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab. Presented at: 2004 Gastrointestinal Cancers Symposium; 22–24 January 2004; San Francisco, Ca. Abstract 235. Available at: <http://www.asco.org>. Accessed 16 November 2004.
74. Hochster H, Welles L, Hart R, et al. Bevacizumab (B) with oxaliplatin (O)-based chemotherapy in the first-line therapy of metastatic colorectal cancer (mCRC): preliminary results of the randomized “TREE 2” trial. Presented at: 2005 Gastrointestinal Cancers Symposium; 27–29 January 2005; Hollywood, Fl. Abstract 241. Available at: <http://www.asco.org>. Accessed 15 February 2005.
75. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al. High-dose bevacizumab in combination with FOLFOX4 improves survival in patients with previously treated advanced colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) study E3200. Presented at: 2005 Gastrointestinal Cancers Symposium; 27–29 January 2005; Hollywood, Fl. Abstract 169a. Available at: <http://www.asco.org>. Accessed 15 February 2005.
76. Kelly K, Crowley J, Bunn PA Jr, et al. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2001;19:3210–8.
77. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346:92–8.
78. Bukowski RM. Immunotherapy in renal cell carcinoma. *Oncology (Huntingt)* 1999;13:801–10.
79. Sternberg CN. Metastatic renal cell cancer treatments. *Drugs Today (Barc)* 2003;39(Suppl. C):39–59.
80. Sano T, Horiguchi H. Von Hippel-Lindau disease. *Microsc Res Tech* 2003;60:159–64.
81. Wiesener MS, Munchenhausen PM, Berger I, et al. Constitutive activation of hypoxia-inducible genes related to overexpression of hypoxia-inducible factor-1 α in clear cell renal carcinomas. *Cancer Res* 2001;61:5215–22.
82. Jacobsen J, Grankvist K, Rasmuson T, Bergh A, Landberg G, Ljungberg B. Expression of vascular endothelial growth factor protein in human renal cell carcinoma. *BJU Int* 2004;93:297–302.
83. Yang JC. Bevacizumab for patients with metastatic renal cancer: an update. *Clin Cancer Res* 2004;10:6367S–70S.
84. Hainsworth JD, Sosman JA, Spigel DR, et al. Phase II trial of bevacizumab and erlotinib in patients with metastatic renal carcinoma (RCC). *J Clin Oncol* 2004;23:22(July 15 Suppl.): Abstract 4502.
85. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al. Erlotinib improves survival when added to gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. A phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group [NCIC-CTG]. Presented at: 2005 Gastrointestinal Cancers Symposium; 27–29 January 2005; Hollywood, Fl. Abstract 77. Available at: <http://www.asco.org>. Accessed 15 February 2005.
86. Karayiannakis AJ, Bolanaki H, Syrigos KN, et al. Serum vascular endothelial growth factor levels in pancreatic cancer patients correlate with advanced and metastatic disease and poor prognosis. *Cancer Lett* 2003;194:119–24.
87. Seo Y, Baba H, Fukuda T, Takashima M, Sugimachi K. High expression of vascular endothelial growth factor is associated with liver metastasis and a poor prognosis for patients with ductal pancreatic adenocarcinoma. *Cancer* 2000;88:2239–45.
88. Burris HA, 3rd, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997;15:2403–13.
89. Miller KD, Rugo HS, Cobleigh MA, et al. Phase III trial of capecitabine (Xeloda®) plus bevacizumab (Avastin®) versus capecitabine alone in women with metastatic breast cancer (MBC) previously treated with an anthracycline and ataxane. *Breast Cancer Res Treat* 2002;79 (Abstract 36).
90. Relf M, Lejeune S, Scott PAE, et al. Expression of the angiogenic factors vascular endothelial cell growth factor, acidic and basic fibroblast growth factor, tumor growth factor b-1, platelet-derived endothelial cell growth factor, placenta growth factor, and pleiotrophin in human primary breast cancer and its relation to angiogenesis. *Cancer Res* 1997;57: 963–9.



Представительство
«Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.»
Россия, 125445, Москва,
ул. Смольная, 24Д
Коммерческая башня
«Меридиан»
Тел.: (095) 258 2777
Факс: (095) 258 2771
www.roche.ru

