



Областной
онкологический
диспансер
(г. Иркутск)

Клинический опыт применения препарата афлиберцепт во второй линии терапии метастатического колоректального рака

Е.А. Лихова, Д.Ю. Юкальчук, Д.М. Пономаренко, А.В. Шевчук

Адрес для переписки: Екатерина Александровна Лихова, kat-likhova@yandex.ru

На конкретном примере проанализирована эффективность афлиберцепта во второй линии терапии FOLFIRI у пациентки с метастатическим колоректальным раком, получавшей в анамнезе оксалиплатин-содержащую схему с включением бевацизумаба.

Ключевые слова: метастатический колоректальный рак, вторая линия терапии, оксалиплатин, афлиберцепт

Введение

В настоящее время лечение пациентов с метастатическим колоректальным раком (мКРР) является одним из приоритетных направлений современной онкологии. Актуальность проблемы обусловлена высокими показателями заболеваемости и смертности. В структуре онкологической заболеваемости пациентов обоего пола в России КРР занимает третье место. На его долю приходится 11,5%. В 2015 г. в России зарегистрировано 16 395 новых случаев рака ободочной кишки и 23 287 летальных исходов от данного заболевания. Показатели заболеваемости КРР в нашей стране ежегодно увеличиваются. С 2005 по 2016 г. прирост показателей заболеваемости раком ободочной кишки составил 26,09%, раком прямой кишки – 8,95%. По данным за 2015 г., в Иркутской области показатель заболеваемости раком ободочной кишки составил 17,65 на 100 тыс. населения, показатель смертности – 8,37 на 100 тыс. населения [1].

Сегодня можно говорить об определенных успехах в лечении мКРР. В частности, с развитием молеку-

лярно-генетического направления расширились возможности лекарственной терапии. Последние годы активно развивалась таргетная терапия злокачественных опухолей толстой кишки. Наиболее изученными мишенями представляются рецепторы эпидермального фактора роста (EGFR) и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), которые часто гиперэкспрессируются в опухолях [2]. На эти мишени направлены две группы препаратов – моноклональные антитела к EGFR (цетуксимаб, панитумумаб), ингибиторы неоангиогенеза (бевацизумаб, афлиберцепт, регорафениб) [3]. С учетом центральной роли семейства VEGF в ангиогенезе, а также повышенной экспрессии VEGF во многих типах опухолей это семейство факторов роста стало важной терапевтической мишенью. Доступные в настоящее время анти-VEGF-препараты для лечения мКРР включают моноклональное антитело бевацизумаб, которое связывает VEGF-A, а также моноклональные антитела цетуксимаб и панитумумаб, которые опосредованно ингибируют ангиогенез, направленно взаимо-

действуя с рецептором эпителиального фактора роста (VEGFR). Несмотря на это, ответ пациентов на анти-VEGF-терапию недостаточен, клиническая польза непродолжительна. Нередко после начального ответа возобновляются рост опухоли и прогрессирование заболевания, что свидетельствует о способности опухолевых клеток функционально ускользать от терапевтического ингибирования ангиогенеза [4].

Развитие резистентности некоторых типов опухолей к долгосрочной антиангиогенной терапии способствовало поиску и разработке вариантов лечения, предназначенных для преодоления предполагаемых механизмов резистентности к антиангиогенной терапии.

Афлиберцепт, растворимый рекомбинантный гибридный белок, служит ловушкой для многочисленных ангиогенных факторов, блокирует проангиогенную сеть за счет связывания не только VEGF-A, но также VEGF-B и PlGF. Афлиберцепт создан путем соединения частей второго иммуноглобулинового (Ig) домена VEGFR-1 и третьего Ig-домена VEGFR-2 с F_c-фрагментом IgG1 человека [5].

Афлиберцепт зарегистрирован в России в 2014 г. Препарат предназначен для лечения мКРР, резистентного к оксалиплатин-содержащей химиотерапии или при прогрессировании опухоли после применения такой терапии в сочетании с режимом, включающим иринотекан, фторурацил и калия фолиат (FOLFIRI) [6].



Клинический случай

Женщина 47 лет. Злокачественное новообразование сигмовидной кишки выявлено по месту жительства в ходе обследования по поводу боли в поясничной области. Пациентка с целью дообследования и лечения самостоятельно обратилась в ЦКБ г. Москвы. 2 октября 2013 г. выполнена передняя резекция прямой кишки. Гистологическое заключение: аденокарцинома G3 дистального отдела сигмовидной кишки с инвазией ее брыжейки и прорастанием за пределы серозной оболочки, метастазы в семи регионарных лимфоузлах. На основании гистологического заключения, данных проведенного дообследования поставлен диагноз «рак сигмовидной кишки pT3N2M0, стадия III, третья клиническая группа». Согласно практическим рекомендациям пациентке в плане комплексного лечения назначена адъювантная полихимиотерапия (ПХТ) по схеме XELOX (оксалиплатин 130 мг/м² в 1-й день, капецитабин 2000 мг/м²/сут в 1–14-й дни) до шести курсов. Проведение одного курса ПХТ осложнилось возникновением боли в грудной клетке с затруднением дыхания на фоне приема капецитабина. Данные об острой коронарной патологии не получено. Пациентка самостоятельно прекратила прием препарата. Схему ПХТ заменили на LF-режим (клиника Мейо) (20 мг/м² внутривенно струйно с последующим болюсом 5-ФУ 425 мг/м² в 1–5-й дни). По данной схеме проведено три курса (последний от 23 декабря 2013 г.), которые сопровождались гастроэнтеротоксичностью 1–2-й степени по критериям СТС. Пациентка от дальнейшего лечения отказалась.

С октября 2014 г. появились жалобы на периодические боли в нижних отделах живота, примесь крови в кале при дефекации. В клинику обратилась в декабре 2014 г. При дообследовании выявлен рецидив опухоли с ростом в правый яичник. Признаки поражения брюшинных лимфоузлов. От предложенного лечения в Иркутском областном онкологическом дис-

пансере отказалась. Обратилась в клинику Германии, где 2 февраля 2015 г. были проведены гистерэктомия, удаление аппендикса, адгезиолизис. Гистологически недифференцированная инвазивная железистая аденокарцинома. Проведено генетическое исследование мутаций в генах RAS. Выявлена мутация KRAS во втором экзоне. Рекомендована ПХТ первой линии по схеме FOLFOX (оксалиплатин 85 мг/м², двухчасовая инфузия в 1-й день, лейковорин 400 мг/м² внутривенно в течение двух часов с последующим болюсом 5-ФУ 400 мг/м² внутривенно струйно и 46-часовой инфузией 5-ФУ 2400 мг/м², очередной курс на 15-й день) + таргетная терапия бевацизумабом (5 мг/кг каждые две недели) с оценкой эффективности после четырех курсов. Курсы ПХТ сопровождались гематологической, гастроэнтерологической токсичностью 1-й степени. По данным контрольного обследования, онкопатология не выявлена, полный регресс брюшинных лимфоузлов. Количество курсов увеличили до восьми, последний – в июне 2015 г.

При очередном контрольном обследовании в ноябре 2015 г. зафиксировано прогрессирование заболевания за счет метастатического поражения паравerteбральных лимфоузлов, надпочечника, канцероматоза малого таза. Пациентке, согласно общепринятым рекомендациям, назначены ПХТ второй линии по схеме FOLFIRI (иринотекан 180 мг/м², 90-минутная инфузия в 1-й день, лейковорин 400 мг/м² внутривенно в течение двух часов с последующим болюсом 5-ФУ 400 мг/м² внутривенно струйно и 46-часовой инфузией 5-ФУ 2400 мг/м²) + таргетная терапия афлиберцептом (4 мг/кг). На момент проведения лечения состояние пациентки – 0–1 балла по шкале ECOG. Курсы лечения сопровождались гематологической токсичностью 1-й степени, гастроэнтероколитом 1-й степени. По данным контрольного обследования от 20 января 2016 г., после трех курсов лечения при оценке

опухоли по критериям RECIST – стабилизация процесса. Лечение продолжено до восьми курсов, последний – 23 апреля 2016 г.

По завершении лечения в мае 2016 г. проведена контрольная мультиспиральная томография органов грудной клетки, брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза. Состояние расценено как стабилизация процесса: новых очагов не обнаружено, забрюшинные лимфоузлы уменьшились. Состояние пациентки на момент завершения терапии по шкале ECOG – 1 балл. Жалоб по основному заболеванию нет. Поддерживающая терапия афлиберцептом не назначена из-за невозможности приобретения препарата. От предложенной поддерживающей терапии фторпиридиными пациентка отказалась. В декабре 2016 г. сохранялась стабилизация процесса: данные контрольной мультиспиральной томографии (август 2016 г.) не показали прогрессирования заболевания, раковый эмбриональный антиген – 1,7 нг/мл, статус по шкале ECOG – 0–1. Пациентка ведет активный образ жизни. Планируется продолжить наблюдение с оценкой состояния каждые три месяца.

Обсуждение

Внедрение в клиническую практику препаратов группы ингибиторов VEGF при проведении второй линии химиотерапии позволило значительно улучшить результаты лечения пациентов с мКРР.

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании III фазы VELOUR оценивали эффективность и безопасность афлиберцепта в сочетании с FOLFIRI во второй линии терапии мКРР. В исследовании приняли участие 1226 больных мКРР, ранее получавших химиотерапию с оксалиплатином. 30,4% пациентов в первой линии был назначен бевацизумаб. Первые результаты исследования были опубликованы при медиане наблюдения 22,28 месяца. Общий эффект в группе афлиберцепта составил 19,8%, в группе плаце-

Онкология



бо – 11,1% ($p = 0,0001$). Медиана времени до прогрессирования также оказалась достоверно выше в группе FOLFIRI и афлиберцепта – 6,9 против 4,67 месяца (относительный риск 0,758; $p = 0,00007$). Показатели медианы общей выживаемости составили 13,5 и 12,1 месяца соответственно [7]. Последующее наблюдение продемонстрировало достоверное преимущество афлиберцепта перед плацебо при оценке общей выживаемости. К 18 месяцам этот показатель достиг 38,5% в группе афлиберцепта и 30,9% в группе плацебо, к 24 – 28,0 и 18,7%, к 30 месяцам – 22,3 и 12,0% соответственно. Таким образом, 30-месячная выживаемость в группе FOLFIRI и афлиберцепта в два раза превысила таковую в группе FOLFIRI и плацебо. Положительный клинический эффект комбинации афлиберцепта и FOLFIRI сопровождается

ожидаемым ростом числа нежелательных явлений, обусловленных как химиотерапией, так и ингибированием VEGF. Ряд нежелательных явлений, характерных для FOLFIRI (диарея, стоматит, инфекции, нейтропения и связанные с ней осложнения), при добавлении афлиберцепта усиливается. Токсичность, связанная с ингибированием VEGF (например, артериальная гипертензия, кровотечения из слизистых и протинурия), также чаще наблюдалась в группе афлиберцепта. Перфорация желудочно-кишечного тракта, геморрагические осложнения и артериальная тромбоэмболия были редкими, но два последних нежелательных явления чаще имели место в группе афлиберцепта. Токсичность 3–4-й степени на фоне применения как афлиберцепта, так и химиотерапии отмечалась относительно редко, не носила кумулятивный харак-

тер и была обратимой [8]. Представленный клинический случай подтверждает эффективность афлиберцепта во второй линии терапии FOLFIRI у пациентки с МКРР, получавшей ранее оксалиплатин-содержащую схему с включением бевацизумаба. На фоне лечения зафиксирована стабилизация процесса, качество жизни – без ухудшения. Нежелательные явления 1–2-й степени корректировались самостоятельно.

Заключение

Афлиберцепт – первый препарат, который достоверно увеличивает выживаемость у пациентов с оксалиплатин-содержащей химиотерапией в анамнезе, получавших FOLFIRI по поводу МКРР. Результаты клинических исследований демонстрируют эффективную противоопухолевую активность препарата и приемлемый профиль безопасности и переносимости. ☺

Литература

1. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. М., 2017.
2. Hicklin D.J., Ellis L.M. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis // J. Clin. Oncol. 2005. Vol. 23. № 5. P. 1011–1027.
3. Schmoll H.J., van Cutsem E., Stein A. et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making // Ann. Oncol. 2012. Vol. 23. № 10. P. 2479–2516.
4. Ferrara N., Hillan K.J., Gerber H.P., Novotny W. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer // Nat. Rev. Drug Discov. 2004. Vol. 3. № 5. P. 391–400.
5. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Залтрап® // grls.rosminzdrav.ru/ImgInstr.aspx?folder=ScanVavilova&FilePath=Vneseno_v_Grls436719IP&idReg=147932&isOld=0&fileType=jpg&folder=2.
6. Sanz-Garcia E., Grasselli J., Argiles G. et al. Current and advancing treatments for metastatic colorectal cancer // Expert Opin. Biol. Ther. 2016. Vol. 16. № 1. P. 93–110.
7. Van Cutsem E., Tabernero J., Lakomy R. et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen // J. Clin. Oncol. 2012. Vol. 30. № 28. P. 3499–3506.
8. Ruff P., Ferry D.R., Lakomy R. et al. Time course of safety and efficacy of aflibercept in combination with FOLFIRI in patients with metastatic colorectal cancer who progressed on previous oxaliplatin-based therapy // Eur. J. Cancer. 2015. Vol. 51. № 1. P. 18–26.

Clinical Experience of Using Aflibercept in the Second-Line Therapy of Metastatic Colorectal Cancer

Ye.A. Likhova, D.Yu. Yukalchuk, D.M. Ponomarenko, A.V. Shevchuk

District Oncology Dispensary (Irkutsk)

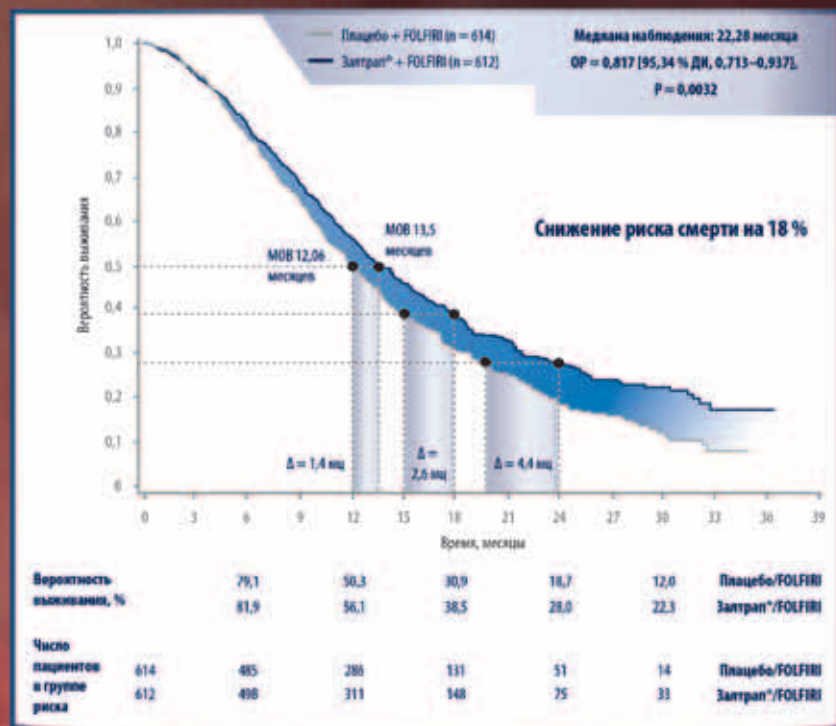
Contact person: Yekaterina Aleksandrovna Likhova, kat-likhova@yandex.ru

Efficacy of aflibercept in the FOLFIRI second-line therapy was analyzed in patient with metastatic colorectal cancer previously treated with oxaliplatin-containing regimen together with bevacizumab.

Key words: metastatic colorectal cancer, second-line therapy, oxaliplatin, aflibercept

Залтрап® — первый антиангиогенный препарат, достоверно увеличивающий общую выживаемость в комбинации с FOLFIRI после прогрессирования на химиотерапии с оксалиплатином

VELOUR: общая выживаемость



Залтрап® + FOLFIRI обеспечивает достоверное:

- ◆ увеличение общей выживаемости независимо от предшествующего применения бевацизумаба;
- ◆ увеличение медианы выживаемости без прогрессирования;
- ◆ увеличение частоты объективных ответов.

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Залтрап®
 Регистрационный номер: ПП-003514. Форма выпуска: Залтрап® 200 мг таблетки.
 Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий. Показание к применению: метастатический колоректальный рак (МКРР) (у взрослых пациентов), резистентный к оксалиплатинсодержащей химиотерапии или прогрессирующий после ее применения препарат Залтрап® в комбинации с релаксаном, включающим иринотекан, фторурацил, кальций фолилат (FOLFIRI). Противопоказания: гиперчувствительность к афиберцепту или любому из вспомогательных веществ препарата Залтрап®; тяжелые кровотечения; артериальная гипертензия, не поддающаяся медикаментозной коррекции; хроническая сердечная недостаточность III–IV класса (по классификации NYHA); тяжелая степень печеночной недостаточности; офтальмологическое применение или введение в стекловидное тело; беременность; период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет.
 Условия отпуска: отпускается по рецепту. Производитель: Санофи-авентис Дойчланд ГмбХ, Германия.
 Претензии потребителей направлять по адресу в России: 125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11, www.sanofi.ru.
 Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению.

МОВ — медиана общей выживаемости.

SANOFI ONCOLOGY

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция), 125009, Москва, ул. Тверская, д. 22.
 Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11, www.sanofi.ru
 SARJAFI.15.06.0155

ЗАЛТРАП®
 афлиберцент

Леушка для факторов роста сосудов VEGF-A, VEGF-B и PLGF

¹ Van Cutsem E., et al. J Clin Oncol. 2012 Oct 1; 30 (28): 3499–506.
² Ruff P., et al. Eur J Cancer. 2015 Jan.; 51 (1): 18–26.