14. Cull A, Sprangers M, Bjordal K et al. EORTC Quality of Life Group Translation Procedure. EORTC Quality of Life Group Publication, 2002.

15. Hopwood P, Stephens RJ. Symptoms at presentation for treatment in patients with lung cancer: Implications for the evaluation of palliative treatment – The Medical Research Council (MRC) Lung Cancer Working Party. Br J Cancer 1995; 71: 633–6.

16. Osoba D, Rodrigues G, Myles J et al. Interpreting the significant changes in health-related quality-of-life scores. J Clin Oncol 1998; 16: 139–44.

17. Cella D, Eton D, Fairclough D et al. What is a clinically meaningful change on the Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung (FACT-L) questionnaire? Results from Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) study 5592. J Clin Epidemiol 2002; 55: 285–95.

18. Hochberg Y. A sharp Bonferroni procedure for multiple tests of significance. Biometrics 1988; 75: 800–2.

19. Osoba D, Bezjak A, Brundage M. et al. Analysis and interpretation of health-related quality-oflife data from clinical trials: Basic approach of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Eur J Cancer 2005; 41: 280–7.

20. Jansen SJ, Otten W, Stiggelbout AM. Review of determinants of patients' preferences for adjuvant therapy in cancer. J Clin Oncol 2004; 22: 3181–90.

21. Koedoot CG, de Haan RJ, Stiggelbout AM et al. Palliative chemotherapy or best supportive care? A prospective study explaining patients' treatment preference and choice. Br J Cancer 2003; 89: 2219–26.

22. Brundage MD, Davidson JR, Mackillop WJ. Trading treatment toxicity for survival in locally advanced non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 1997; 15: 330–40.

23. Brundage M, Leis A, Bezjak A et al. Cancer patients' preferences for communicating clinical trial quality of life information: A qualitative study. Qual Life Res 2003; 12: 395–404.

24. Bezjak A, Ng P, Skeel R et al. Predicting oncologists' use of quality-of-life (QOL) data: Results of a survey of Eastern Co-operative Group (ECOG) physicians. Qual Life Res 2001; 10: 1–13.

25. Detmar SB, Muller MJ, Schornagel JH et al. Role of health-related quality of life in palliative chemotherapy treatment decisions. J Clin Oncol 2002; 20: 1056–62.

26. Brundage M, Pater J, Zee B. Assessing the reliability of two toxicity scales: Implications for interpreting toxicity data. J Natl Cancer Inst 1993; 85: 1138–48.

27. Butler L, Bacon M, Carey M et al. Determining the relationship between toxicity and quality of life in an ovarian cancer chemotherapy clinical trial. J Clin Oncol 2004; 22: 2461–8.

28. Gridelli C, Gallo C, Shepherd F et al. Gemcitabine plus vinorelbine compared with cisplatin plus vinorelbine or cisplatin plus gemcitabine for advanced non-small-cell lung cancer: A phase III trial of the Italian GEMVIN Investigators and the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. J Clin Oncol 2003; 21: 3025–34.

29. Anderson H, Hopwood P, Stephens RJ et al. Gemcitabine plus best supportive care (BSC) vs BSC in inoperable non-small cell lung cancer: A randomized trial with quality of life as the primary outcome – UK NSCLC Gemcitabine Group: Non-Small Cell Lung Cancer. Br J Cancer 2000; 83: 447–53.

30. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. J Clin Oncol 2004; 22: 1589–97.

31. Dancey J, Shepherd FA, Gralla RJ et al. Quality of life assessment of second-line docetaxel versus best supportive care in patients with nonsmall-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy: Results of a prospective, randomized phase III trial. Lung Cancer 2004; 43: 183–94.

Блокада ангиогенеза с помощью бевацизумаба и хирургическое лечение колоректального рака

A.D.Thornton[1,2], P.Ravn[1], M.Winslet[2], K.Chester[1]
Отделения онкологии[1] и хирургии[2]; Королевская и университетская медицинская школа; университетский колледж Лондона, Великобритания

Источник: British Journal of Surgery Society Ltd 2006; 93: 1456–63

Введение

Способность индуцировать и поддерживать ангиогенез – важнейший этап развития опухоли. Ангиогенез лежит в основе разработки методов целенаправленного воздействия на этот процесс как средства терапии рака. В плане возможной разработки препаратов идентифицировано несколько молекулярных мишеней и клеточных путей. Одной из таких мишеней является сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF). Целенаправленное воздействие на VEGF препаратом бевацизумаб (Авастин, "Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.", Базель, Швейцария), гуманизированным моноклональным антителом класса IgG, в комбинации с известными режимами химиотерапии показало эффективность при лечении колоректального рака.

Ангиогенез играет важную роль в процессе заживления ран, поэтому высказываются опасения, что бевацизумаб может вызвать увеличение осложнений у пациентов, требующих оперативного лечения. Хотя в целом препарат хорошо переносится, примерно у 2% больных описаны серьезные проявления токсичности, включая перфорацию желудочно-кишечного тракта и ухудшение заживления ран, несмотря на то, что после операции препарат вводили с отсрочкой не менее 28 дней. Эти осложнения чаще возникают у тех пациентов, которые были оперированы на фоне терапии бевацизумабом, что имеет очевидные последствия для хирургической практики. Тем не менее значительное улучшение выживаемости, которое можно получить с помощью бевацизумаба, означает высокую вероятность его широкого применения.

В данном обзоре обсуждаются принципы применения бевацизумаба, представлен обзор ангиогенеза и биологии VEGF и его рецепторов. После этого обсуждаются ключевые клинические данные по применению препарата при колоректальном раке и выводы для хирургической практики.

Ангиогенез и включение ангиогенеза

Злокачественной опухоли требуются питательные вещества. Опухоль объемом более 1–2 мм^3 для продолжения своего роста нуждается в собственной системе кровоснабжения [1]. Эти новые сосуды обычно возникают в результате ангиогенеза – процесса, который определяется как образование новых сосудов из уже существующих. Недостаточное кровоснабжение ведет к гипоксии вследствие уменьшения диффузии кислорода. Гипоксия – главный стимул ангиогенеза. Происходит активация метаболических путей, регулируемых такими белками, как индуцируемый гипоксией фактор 1 [2], что ведет к увеличению экспрессии проангиогенных факторов, включая VEGF и факторы роста фибробластов. Опухоли также снижают экспрессию антиангиогенных факторов, таких как тромбоспондин-1 [3]. В тот момент, когда действие проангиогенных факторов превышает действие антиангиогенных, эндотелиальные клетки переходят из обычного дремлющего состояния в активное. Этот момент называется "включением ангиогенеза" [4].

После включения ангиогенеза происходит разрыв базальных мембран и внеклеточного матрикса (ВКМ), главным образом, в результате повышения активности матричных металлопротеаз (ММП). Эти изменения матрикса способствуют миграции эндотелиальных клеток во внесосудистое пространство, где они начинают размножаться. Затем клетки организуются в трубочки с просветом, образуя новую капиллярную сеть. По ходу этого процесса привлекаются перициты, которые прикрепляются к новым сосудам и стабилизируют их. До этой точки созревания целостность и выживание эндотелиальных клеток зависят от VEGF [5]. Несмотря на сходство процессов ангиогенеза, в опухоли образуется сосудистая сеть, которая сильно отличается от сосудов здоровых тканей. Сосудистое русло опухоли, с морфологической точки зрения, является крайне атипичным и составляет значительную часть опухолевой стромы. Системы артериол, капилляров и венул, присущей большинству здоровых органов, там нет [6]. Макроскопически обнаруживаются два общих типа периферической и центральной сосудистой перфузии. В центре опухолей с периферической сосудистой сетью имеются крупные участки некроза, в опухолях с центральным типом сосудистого русла – наоборот. Однако эти фенотипы внутри опухоли во многом перекрываются, причем в одной части опухоли может быть любой из этих двух типов кровоснабжения [7]. Кроме того, многие сосуды опухоли находятся в спавшемся состоянии из-за недостаточной механической поддержки окружающей их стромы [8]. Микроскопически сосуды выглядят расширенными, извитыми, выявляется наличие слепых петель и выростов, шунтов и немногочисленных анастомозов [7]. Эти структурные различия влияют на внутриопухолевый кровоток; кровь проходит через опухоли непредсказуемым образом, что оказывает неотвратимое отрицательное влияние на доставку лекарственных препаратов.

Опухолевые кровеносные сосуды не выстланы обычным монослоем эндотелиальных клеток, являются дезорганизованными, рыхлыми и беспорядочно связанными друг с другом. Во многих кровеносных сосудах опухоли также имеются эндотелиальные выросты из просвета, которые проникают глубоко в периваскулярную строму. Поскольку клетки эндотелия не образуют нормального монослоя, они не могут выполнять обычную барьерную функцию эндотелия [9], что играет роль в аномально высокой проницаемости этой сосудистой сети и ее склонности к кровотечениям. Далее, стабилизирующая связь перицитов с эндотелием слабеет, а большие концентрации VEGF являются мощным фактором, повышающим проницаемость [10].

Таким образом, способность индуцировать и поддерживать ангиогенез – важнейший этап развития опухоли, что привело к разработке нового подхода к лечению рака – антиангиогенной терапии, одной из главных мишеней, или точек приложения действия, которой является VEGF.

Сосудистый эндотелиальный фактор роста

VEGF – один из главных регуляторов ангиогенеза как при нормальном процессе роста и репарации, так и при патологических состояниях, таких как злокачественные новообразования [11]. Его важнейшая роль подтверждается тем, что мыши, имеющие всего один аллель нормального VEGF-A, погибают внутриутробно [12]. В большинстве опухолей человека концентрация VEGF повышается, в том числе при колоректальном раке [13], что сопровождается усилением инвазивности, склонностью к рецидивам и худшим прогнозом [14, 15].

Семейство VEGF включает прототипную молекулу VEGF-A, а также VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, вирусный гомолог VEGF-E и плацентарный ростовой фактор (PIGF). VEGF-A повышает сосудистую проницаемость [1] и способствует ангиогенезу, VEGF-B, как полагают, играет роль в регуляции деградации внеклеточного матрикса, клеточной адгезии и миграции [16], а VEGF-C и VEGF-D участвуют, главным образом, в лимфангиогенезе [16, 17]. PIGF в большом количестве экспрессируется тромбобластом, модулируя развитие сосудистой сети в плаценте [18]. Главные функции семейства VEGF представлены на рис. 1.

У человека выделены 4 изоформы VEGF-A – VEGF121, VEGF165, VEGF189 и VEGF206, которые образуются в результате альтернативного сплайсинга мРНК VEGF. Более крупные формы VEGF связаны с матриксом через гепаринсвязывающие домены, в то время как VEGF165, наиболее распространенная и значимая изоформа, и VEGF121 находятся в состоянии, способном к диффузии. Более крупные изоформы находятся в латентном состоянии во внеклеточном матриксе до того момента, как они высвобождаются под действием протеолитических ферментов, таких как плазмин или ММП-9. Этот процесс повышает местные концентрации VEGF-A в процессе роста и перестройки тканей [16] и участвует в активации ангиогенного включения в некоторых опухолях [19]. Как описывалось выше, VEGF-A также играет важную роль в удержании эндотелиальных клеток новообразованных кровеносных сосудов до момента рекрутмента к ним перицитов [5]. Новообразованные сосуды, у которых еще нет перицитов, зависят от VEGF-A, препятствующего апоптозу эндотелиальных клеток и обратному развитию незрелых сосудов [20].

Рис. 1. Рецепторы сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF-рецепторы) обнаруживаются в сосудистом (VEGF рецептор-1 и VEGF рецептор-2) и лимфатическом (VEGF рецептор-3) эндотелии. Эффекты разных членов семейства VEGF опосредованы их взаимодействием с этими рецепторами. ММП – матричная металлопротеиназа, PIGF – плацентарный ростовый фактор.

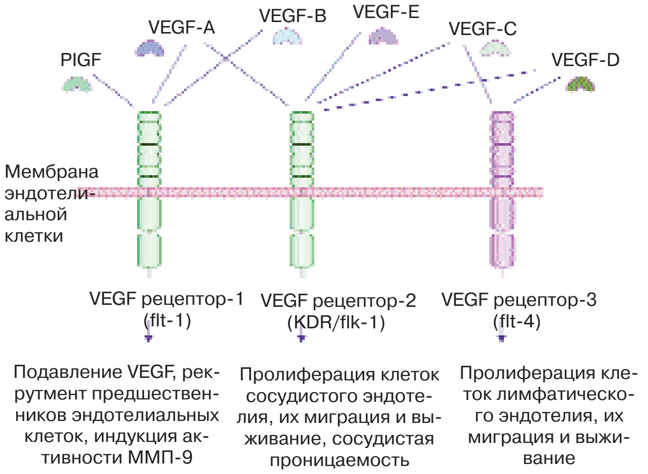
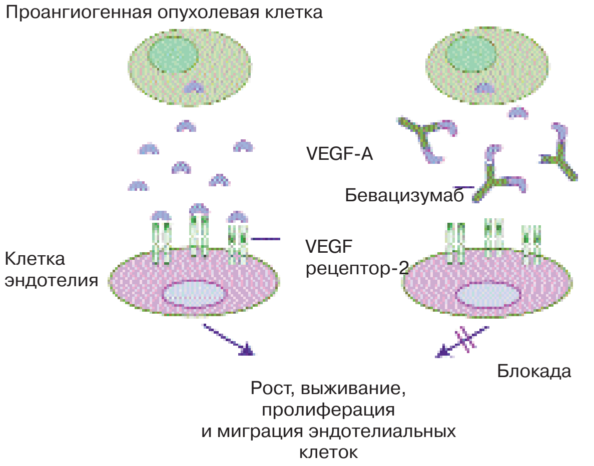


Рис. 2. Основные митогенные эффекты сосудистого эндотелиального ростового фактора (VEGF) на сосудистый эпителий опосредованы через VEGF рецептор-2. Моноклональное антитело бевацизумаб связывает VEGF, препятствуя его взаимодействию с рецептором и тем самым подавляя его митогенные эффекты.



Рецепторы сосудистого эндотелиального ростового фактора

Точка приложения действия бевацизумаба – VEGF-A – связывается с соответствующими тирозинкиназными рецепторами VEGF 1 (flt-1) и 2 (flk-1). Гипоксия в сочетании с возросшими местными концентрациями VEGF-A усиливает экспрессию как VEGF рецептора-1, так и VEGF рецептора-2 на эндотелиальных клетках опухоли [21]. Интересно, что рецепторы VEGF также экспрессируются опухолевыми клетками, в том числе VEGF рецептор-1 обнаруживается в клетках колоректального рака [22]. Это позволяет предположить, что анти-VEGF-терапия может оказывать и другие эффекты, помимо подавления ангиогенеза.

Связывание VEGF-A с VEGF рецептором-2 необходимо для нормального ангиогенеза и гемопоэза, и основные эффекты VEGF-A опосредованы через этот рецептор [23] (рис. 1). Связывание VEGF-A ведет к образованию димеров VEGF рецепторов-2, что запускает процесс фосфорилирования тирозинкиназы. Это, в свою очередь, индуцирует фосфорилирование нескольких цитоплазматических сигнальных белков и начало соответствующих сигнальных каскадов, таких как каскад фосфолипазы C, фосфоинозитол-3-киназы, Ras и Src

Эффективность бевацизумаба в комбинации с режимами химиотерапии

Режим терапии	Число больных	Частота объективного эффекта, %	Выживаемость без прогрессирования, мес	Общая выживаемость, мес
Kabbinavar et al. [39]				
5-ФУ+бевацизумаб 5 мг	35	40	9,0	21,5
5-ФУ+бевацизумаб 10 мг	33	24	7,2	16,1
5-ФУ	36	17	5,2	13,8
Hurwitz et al. [40]				
IFL+бевацизумаб 5 мг	402	44,8	10,6	20,3
IFL	411	34,8	6,2	15,6
Kabbinavar et al. [41]				
5-ФУ+бевацизумаб 5 мг	104	26	9,2	16,6
5-ФУ	105	15,2	5,5	12,9
Giantonio et al. [42]				
FOLFOX4+бевацизумаб 10 мг	290	21,8	7,4	12,5
FOLFOX4	289	9,2	5,5	10,7
Бевацизумаб 10 мг	243	3,0	3,5	10,2

Примечание. FOLFOX4 – оксалиплатин, 5-ФУ и лейковорин.

(24, 25). VEGF-C и VEGF-D тоже связываются с VEGF рецептором-2, а также с VEGF рецептором-3 (flt-4). Следовательно, если VEGF-A, доминирующий внутри опухоли, будет нейтрализован действием бевацизумаба, сигнальные пути, опосредованные VEGF рецептором-2, могут быть активными в том случае, если опухоль продуцирует значительное количество VEGF-C и VEGF-D. Действительно, уровни экспрессии VEGF-C и VEGF рецептора-2 в первичных опухолях ободочной кишки и метастазах в лимфатические узлы позволяют предположить наличие сигнального пути VEGF-C [26].

Препараты, точкой приложения действия которых являются все эти три члена семейства VEGF (VEGF-A, -C и -D) или рецепторы VEGF (в частности, VEGF рецептор-2), также могут быть эффективными средствами лечения. VEGF рецептор-1 связывается с VEGF-A, VEGF-B и PIGF, но его точные функции не ясны. Помимо мембранно-связанной формы, существуют также четыре растворимые изоформы, блокирующие VEGF-A путем конкурентного связывания и тем самым предотвращающие взаимодействие с VEGF рецептором-1 и VEGF рецептором-2 [27, 28]. Лиганд, связывающийся с мембрано-связанной формой VEGF рецептора-1, вызывает лишь слабое аутофосфорилирование тирозинкиназы [28]. По этой причине предположили, что VEGF рецептор-1 является decoy-рецептором, участвующим в отрицательной регуляции митогенного сигнала как в мембрано-связанной, так и в растворимой формах. Дальнейшие доказательства такой роли были получены при добавлении PIGF, который конкурирует с VEGF-A за VEGF рецептор-1 и потенцирует эффекты VEGF-A. Присутствие PIGF повышает доступность VEGF-A для связывания с VEGF рецептором-2, в результате чего возникает сильный митогенный сигнал [23]. Однако для опосредованной VEGF миграции моноцитов, рекрутмента предшественников эндотелиальных клеток [29] и индукции активности ММП необходим интактный сигнальный каскад VEGF рецептора-1 [30]. Другие данные указывают на роль сигнального пути VEGF рецептора-1 в перицитах [31].

Третий рецептор VEG – VEGF рецептор-3 – не связывается с VEGF-A и обнаруживается, главным образом, в лимфатическом эндотелии. VEGF рецептор-3 связывается с VEGF-C и VEGF-D и участвует, в основном, в лимфангиогенезе.

Бевацизумаб

Бевацизумаб связывает и нейтрализует все изоформы VEGF-A человека [32]. Это препятствует взаимодействию VEGF-A с его рецепторами и подавляет рост клеточных линий опухолей человека у мышей [32] (рис. 2). Доклинические данные по более ранним вариантам этого препарата подтвердили его активность при колоректальном раке и других солидных опухолях [33, 34]. Другие исследования показали, что комбинация анти-VEGF-терапии с химиотерапевтическими препаратами оказывает синергичные противоопухолевые эффекты [35, 36]. Механизм, посредством которого анти-VEGF-препараты, включая бевацизумаб, оказывает синергидный с химиотерапией эффект, не очень ясен, хотя существует гипотеза, согласно которой анти-VEGF-терапия нормализует сосудистую сеть в опухоли. Кровеносные сосуды опухоли хаотичны, неравномерны и обладают повышенной проницаемостью, что ведет к созданию высокого внутриопухолевого гидростатического давления. Назначение даже малых доз анти-VEGF-терапии ведет к транзиторной нормализации сосудистой сети опухоли, и, соответственно, к снижению внутриопухолевого давления. Снижение давления облегчает доставку лекарственных средств в опухоль, обеспечивая максимально возможный цитотоксический эффект [37]. В исследовании антиваскулярных эффектов бевацизумаба при раке прямой кишки продемонстрировано уменьшение опухолевой перфузии, объема сосудов, циркулирующих эндотелиальных клеток и клеток-предшественников [38].

Рандомизированное клиническое исследование II фазы, дизайн которого был предназначен для сравнения безопасности и эффективности комбинации бевацизумаба в двух дозах с 5-фторурацилом (5-ФУ) и лейковорином (ЛВ) и только химиотерапии, показало, что добавление бевацизумаба сопровождалось более высокой частотой объективного эффекта, увеличивало время до прогрессирования заболевания и медиану выживаемости. Малая доза бевацизумаба (5 мг/кг) оказалась более эффективной, чем большая (10 мг/кг) (медианы выживаемости – 21,5 и 16,1 мес соответственно). Наиболее значимым нежелательным явлением был тромбоз, приведший к одному летальному исходу. Другими зарегистрированными нежелательными явлениями были артериальная гипертензия, протеинурия и носовые кровотечения [39].

В основополагающем рандомизированном контролируемом исследовании III фазы сравнивали иринотекан, 5-ФУ и ЛВ (режим IFL) в сочетании с бевацизумабом, с одной стороны, и режим IFL в сочетании с плацебо, с другой стороны, у больных метастатическим колоректальным раком, ранее не получавших химиотерапию. Главной целью исследования была оценка общей выживаемости. Добавление бевацизумаба достоверно увеличило общую выживаемость с 15,6 мес в группе IFL/плацебо до 20,3 мес в группе IFL/бевацизумаб ($p<0,001$). Вторичные цели исследования включали выживаемость без прогрессирования заболевания, частоту и длительность объективного эффекта. Выживаемость без прогрессирования заболевания возросла с 6,2 мес (медиана) в контрольной группе до 10,6 мес в группе IFL/бевацизумаб ($p<0,001$), частота объективного эффекта улучшилась с 34,8 до 44,8% ($p=0,003$), а длительность объективного эффекта – с 7,1 до 10,4 мес ($p=0,001$). В целом комбинация режима IFL с бевацизумабом переносилась хорошо, с хорошим профилем безопасности.

Частота эпизодов артериальной гипертензии достоверно увеличилась, однако с ними удавалось справиться с помощью перорального приема антигипертензивных средств. Были зарегистрированы тромбоэмболии и кровотечения, но не на статистически значимом уровне. У 6 (1,5%) больных, получавших бевацизумаб, произошла перфорация кишечника [40]. Однако режимы на основе иринотекана не всегда могут применяться из-за их высокой токсичности, а также у больных с тяжелым соматическим статусом. У больных, не являющихся подходящими кандидатами для терапии иринотеканом, добавление бевацизумаба к 5-ФУ/ЛВ в качестве терапии первой линии обладает клиническими значимыми преимуществами, включая статистически достоверное (p<0,001) улучшение выживаемости без прогрессирования заболевания [41] (табл. 1).

Были опубликованы результаты исследования E3200 – исследования III фазы, в котором бевацизумаб добавляли к режиму химиотерапии на основе оксалиплатина FOLFOX4 (оксалиплатин, 5-ФУ и ЛВ). Пациенты с рецидивом распространенного колоректального рака были рандомизированы в одну из трех групп: FOLFOX4 в комбинации с бевацизумабом, только FOLFOX4 или только бевацизумаб. Монотерапия бевацизумабом была прекращена на ранних этапах, а комбинация бевацизумаба с режимом FOLFOX4 значительно улучшила медиану общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования заболевания, в сравнении с таковыми при использовании только режима FOLFOX4. Медиана общей выживаемости в группе бевацизумаб/FOLFOX4 составила 12,5 мес, а выживаемость без прогрессирования заболевания – 7,4 мес. В группе с применением только режима FOLFOX4 медиана общей выживаемости составила 10,7 мес, выживаемости без прогрессирования заболевания – 5,5 мес. Эта разница является статистически значимой и отражает улучшение медианы общей выживаемости на 17% (p=0,002). В этом исследовании у больных, получавших бевацизумаб в комбинации с режимом FOLFOX4, отмечалось снижение риска смерти на 26% по сравнению с таковой у пациентов, которые получали только режим FOLFOX4. Однако побочные эффекты в группе FOLFOX4/бевацизумаб развивались чаще. Перфорация кишечника произошла у 6 (1,1%) из 533 пациентов, причем все они получали бевацизумаб [42].

Хотя нежелательные явления, выявленные в этих исследованиях, вызывают опасения, они не нивелируют достоверное улучшение выживаемости этих больных. Однако из этого следуют определенные выводы для хирургической практики.

Бевацизумаб и хирургическое лечение

Доклинические исследования показали, что антиангиогенные препараты, включая бевацизумаб, могут нарушить процесс заживления ран [43, 44]. Важным свойством бевацизумаба является его относительно продолжительный период полувыведения, составляющий 11–50 дней (в среднем – 20 дней). Поскольку даже очень малые дозы бевацизумаба (0,3 мг/кг) могут связывать и нейтрализовать весь обнаруживающийся VEGF [45], а зарегистрированный режим дозирования – 5 мг/кг каждые 2 нед, можно подсчитать, что бевацизумаб может быть физиологически активным в течение более четырех периодов полувыведения (т. е. около 12 нед). Хотя клинические исследования показали некоторое нарушение процесса заживления ран, оно не было статистически значимым. Например, недавно был проведен обобщенный анализ [46] с целью установить, ведет ли применение бевацизумаба к патологии или замедлению заживления ран, расхождению ран, перфорациям кишечника, образованию свищей, абсцессов или кровотечений у больных, перенесших хирургическое вмешательство по поводу первичной колоректальной опухоли за 28–60 дней до начала терапии бевацизумабом или большую онкологическую операцию на фоне курса лечения бевацизумабом. Из 230 больных, прооперированных до начала применения бевацизумаба, нарушение заживления ран наблюдалось в 3 (1,3%) случаях, в то время как аналогичные осложнения в контрольной группе были отмечены лишь у 1 (0,5%) из 194 пациентов. Эти результаты не были статистически значимыми, и авторы пришли к выводу, что бевацизумаб можно безопасно применять через 28 дней и более после хирургического вмешательства по поводу первичной опухоли. Из 75 больных, перенесших большое онкологическое вмешательство на фоне курса лечения бевацизумабом, у 10 (13%) развились осложнения со стороны заживления ран, в то время как в контрольной группе это отмечалось лишь у 1 из 29 больных. Увеличение абсолютного числа больных с осложненным заживлением ран и в этом случае не было статистически значимым, вследствие чего был сделан вывод, что риск осложнений остается на приемлемом уровне, с учетом существенного улучшения выживаемости при лечении данным препаратом [46]. В одном исследовании были выявлены различия в концентрациях VEGF в циркулирующей крови и в раневой жидкости при лапароскопической и открытой колэктомиях [47], однако ранозаживляющее действие VEGF при лапароскопических процедурах неизвестно.

Мало известно о VEGF при резекции печеночных метастазов колоректального рака после неоадъювантной терапии, хотя VEGF играет важнейшую роль в регенерации печени. Нет никаких доклинических или клинических данных по эффектам бевацизумаба в этой ситуации. Частично это объясняется тем, что бевацизумаб не "распознает" мышиный VEGF, поэтому исследования по регенерации печени мышей не проводились [48]. Однако одной из рекомендаций экспертов для больных с печеночными метастазами является соблюдение 8-недельного интервала между последним введением бевацизумаба и резекцией печени [48].

Эффективность бевацизумаба в рамках неоадъювантной терапии еще предстоит установить. В одном исследовании I фазы у 6 больных с первичной местно-распространенной аденокарциномой прямой кишки, получавших бевацизумаб вместе со стандартной терапией, период после прекращения лечения и операцией составил не менее 7 нед. У этих больных никаких явлений токсичности, ограничивающих дозу, или периоперационных осложнений не наблюдалось [38].

Однако другая недавно описанная серия случаев указывает на возможное увеличение риска развития тяжелой ишемии в ходе терапии бевацизумабом у больных раком прямой кишки, ранее получавших лучевую терапию на область таза [49]. В настоящее время проводятся исследования по применению бевацизумаба на ранних стадиях болезни (стадии II и III), в рамках неоадъювантной терапии и в комбинации с другими препаратами целенаправленного действия, такими как цетуксимаб и панитумумаб (ингибиторы эпидермального фактора роста) [50].

Обсуждение

Препараты с целенаправленным антиангиогенным действием, такие как бевацизумаб, представляют сейчас новое средство борьбы с колоректальным раком. Эффективность бевацизумаба при распространенной стадии болезни означает, что большее число больных с ранее неоперабельными опухолями, возможно, смогут быть радикально прооперированы. Далее, если проводящиеся в настоящее время исследования продемонстрируют аналогичную эффективность и на ранних стадиях рака, то большее число больных будет получать антиангиогенные препараты, и большинству пациентов потребуется хирургическое вмешательство. Хотя бевацизумаб безопасен и в целом хорошо переносится, следует помнить о его влиянии на некоторые физиологические процессы, такие как заживление ран. Оптимальный интервал времени до операции после прекращения терапии бевацизумабом еще предстоит определить, и необходимо тщательно продумать время проведения как хирургического, так и адъювантного вмешательства при использовании этого препарата. Имеющиеся сейчас данные позволяют предположить, что между введением бевацизумаба и операцией должно пройти не менее 28 дней. До назначения бевацизумаба хирургические разрезы должны полностью зажить.

Литература

1. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. N Engl J Med 1971; 285: 1182–6.
2. Semenza GL. Targeting HIF-1 for cancer therapy. Nat Rev Cancer 2003; 3: 721–32.
3. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. Cell 2000; 100: 57–70.
4. Hanahan D, Folkman J. Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. Cell 1996; 86: 353–64.
5. Benjamin LE, Hemo I, Keshet E. A plasticity window for blood vessel remodelling is defined by pericyte coverage of the preformed endothelial network and is regulated by PDGF-B and VEGF. Development 1998; 125: 1591–8.
6. Less JR, Skalak TC, Sevick EM, Jain RK. Microvascular architecture in a mammary carcinoma: branching patterns and vessel dimensions. Cancer Res 1991; 51: 265–73.
7. Jain RK. Determinants of tumor blood flow: a review. Cancer Res 1988; 48: 2641–58.
8. Padera TP, Stoll BR, Tooredman JB et al. Pathology: cancer cells compress intratumour vessels. Nature 2004; 427: 695.

9. McDonald DM, Foss AJE. Endothelial cells of tumor vessels: abnormal but not absent. Cancer Metastasis Rev 2000; 19: 109–20.
10. Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM et al. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. Science 1983; 219: 983–5.
11. Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in the regulation of angiogenesis. Kidney Int 1999; 56: 794–814.
12. 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.
13. Ferrara N. The role of VEGF in the regulation of physiological and pathological angiogenesis. EXS 2005; issue 94: 209–31.
14. Frank RE, Saclarides TJ, Leurgans S et al. Tumor angiogenesis as a predictor of recurrence and survival in patients with node-negative colon cancer. Ann Surg 1995; 222: 695–9.
15. Choi HJ, Hyun MS, Jung GJ et al. Tumor angiogenesis as a prognostic predictor in colorectal carcinoma with special reference to mode of metastasis and recurrence. Oncology 1998; 55: 575–81.
16. Veikkola T, Alitalo K. VEGFs, receptors and angiogenesis. Semin Cancer Biol 1999; 9: 211–20.
17. Takahashi M, Yoshimoto T, Kubo H. Molecular mechanisms of lymphangiogenesis. Int J Hematol 2004; 80:29–34.
18. Vuorela P, Hatva E, Lymboussaki A et al. Expression of vascular endothelial growth factor and placenta growth factor in human placenta. Biol Reprod 1997; 56: 489–94.
19. Bergers G, Brekken R, McMahon G et al. Matrix metalloproteinase-9 triggers the angiogenic switch during carcinogenesis. Nat Cell Biol 2000; 2: 737–44.
20. Gerber HP, Hillan KJ, Ryan AM et al. VEGF is required for growth and survival in neonatal mice. Development 1999; 126: 1149–59.
21. Veikkola T, Karkkainen M, Claesson-Welsh L, Alitalo K. Regulation of angiogenesis via vascular endothelial growth factor receptors. Cancer Res 2000; 60: 203–12.
22. Fan F, Wey JS, McCarty MF et al. Expression and function of vascular endothelial growth factor receptor-1 on human colorectal cancer cells. Oncogene 2005; 24: 2647–53.
23. Park JE, Chen HH, Winer J et al. Placenta growth factor. Potentiation of vascular endothelial growth factor bioactivity, in vitro and in vivo, and high affinity binding to Flt-1 but not to Flk-1/KDR. J Biol Chem 1994; 269: 25646–54.
24. Guo D, Jia Q, Song HY et al. Vascular endothelial cell growth factor promotes tyrosine phosphorylation of mediators of signal transduction that contain SH2 domains. Association with endothelial cell proliferation. J Biol Chem1995; 270: 6729–33.
25. Eliceiri BP, Paul R, Schwartzberg PL et al. Selective requirement for Src kinases during VEGF-induced angiogenesis and vascular permeability. Mol Cell 1999; 4: 915–24.
26. Duff SE, Jeziorska M, Rosa DD et al. Vascular endothelial growth factors and receptors in colorectal cancer: implications for anti-angiogenic therapy. Eur J Cancer 2006; 42: 112–7.
27. Kendall RL, Thomas KA. Inhibition of vascular endothelial cell growth factor activity by an endogenously encoded soluble receptor. Proc Natl Acad Sci U S A 1993; 90: 10705–9.
28. Waltenberger J, Claesson-Welsh L, Siegbahn A et al. Different signal transduction properties of KDR and Flt1, two receptors for vascular endothelial growth factor. J Biol Chem 1994; 269: 26988–95.
29. Hattori K, Heissig B, Wu Y et al. Placental growth factor reconstitutes hematopoiesis by recruiting VEGFR1(+) stem cells from bone-marrow microenvironment. Nat Med 2002; 8: 841–9.
30. Hiratsuka S, Nakamura K, Iwai S et al. MMP9 induction by vascular endothelial growth factor receptor-1 is involved in lung-specific metastasis. Cancer Cell 2002; 2: 289–300.
31. Witmer AN, Dai J, Weich HA et al. Expression of vascular endothelial growth factor receptors 1, 2, and 3 in quiescent endothelia. J Histochem Cytochem 2002; 50: 767–77.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. Hu L, Hofmann J, Zaloudek C et al. Vascular endothelial growth factor immunoneutralization plus Paclitaxel markedly reduces tumor burden and ascites in athymic mouse model of ovarian cancer. Am J Pathol 2002; 161: 1917–24.
36. Sweeney CJ, Miller KD, Sissons SE et al. The antiangiogenic property of docetaxel is synergistic with a recombinant humanized monoclonal antibody against vascular endothelial growth factor or 2-methoxyestradiol but antagonized by endothelial growth factors. Cancer Res 2001; 61: 3369–72.
37. Jain RK. Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy. Science 2005; 307: 58–62.
38. Willett CG, Boucher Y, di Tomaso E et al. Direct evidence that the VEGF-specific antibody bevacizumab has antivascular effects in human rectal cancer. Nat Med 2004; 10: 145–7.
39. Kabbinavar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Meropol NJ, Novotny WF, Lieberman G 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.
40. 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.
41. Kabbinavar FF, Schulz J, McCleod M et al. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. J Clin Oncol 2005; 23: 3697–705.
42. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ et al. High-dose bevacizumab improves survival when combined with FOLFOX4 in previously treated advanced colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) study E3200. J Clin Oncol 2005; 23: (2005 ASCO Annual Meeting Proceedings Suppl): abs. 2.
43. Roman CD, Choy H, Nanney L et al. Vascular endothelial growth factor-mediated angiogenesis inhibition and postoperative wound healing in rats. J Surg Res 2002; 105: 43–7.
44. Howdieshell TR, Callaway D, Webb WL et al. Antibody neutralization of vascular endothelial growth factor inhibits wound granulation tissue formation. J Surg Res 2001; 96: 173–82.
45. 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.
46. Scappaticci FA, Fehrenbacher L, Cartwright T et al. Surgical wound healing complications in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab. J Surg Oncol 2005; 91: 173–80.
47. Wu FP, Hoekman K, Sietses C et al. Systemic and peritoneal angiogenic response after laparoscopic or conventional colon resection in cancer patients: a prospective, randomized trial. Dis Colon Rectum 2004; 47: 1670–4.
48. Ellis LM, Curley SA, Grothey A. Surgical resection after downsizing of colorectal liver metastasis in the era of bevacizumab. J Clin Oncol 2005; 23: 4853–5.
49. Lordick F, Geinitz H, Theisen J et al. Increased risk of ischemic bowel complications during treatment with bevacizumab after pelvic irradiation: report of three cases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006; 64: 1295–8.
50. Wainberg Z, Hecht JR. A phase III randomized, open-label, controlled trial of chemotherapy and bevacizumab with or without panitumumab in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer. Clin Colorectal Cancer 2006; 5: 363–7.

Фторафур®. Перспективы применения в современной клинической онкологии

С.Л.Гуторов

Отделение химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей ГУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, Москва

Идея создания или достижения постоянной максимально высокой концентрации 5-фторурацила (5-ФУ) в клетках опухоли привела к клинической разработке метода его длительных инфузий. В настоящее время доказано, что, по сравнению с болюсным, инфузионное введение 5-ФУ сопровождается снижением частоты и тяжести гематологической и гастроинтестинальной токсичности и, по данным ряда исследований, увеличением эффективности лечения [1, 2].

К недостаткам метода следует отнести необходимость катетеризации центральной вены, использование оборудования для инфузий, повышенный риск развития инфекционных осложнений. Как было показано в ряде исследований, прием внутрь производных 5-ФУ является адекватной альтернативой его длительным инфузиям. Использование таблетированных форм более перспективно, так как при сохранении лечебной активности в этом случае существенно снижается частота побочных реакций, экономится время медицинского персонала, появляется возможность безопасно проводить химиотерапию в амбулаторных условиях и, при прочих равных условиях, таблетированную форму наиболее предпочитают больные.

В настоящее время в режимах химиотерапии применяют капецитабин, Фторафур (Тегафур), его комбинацию с урацилом – UFT и др. Первым, в 1980-е гг., в клиническую практику вошел Фторафур. Препарат был синтезирован в 1967 г. в СССР и в настоящее время используется неоправданно редко. После покупки лицензии инициативу перехватили японские исследователи. В странах Юго-Восточной Азии широко применяют Тегафур (Фторафур) и значительно чаще – UFT; интенсивно изучается препарат S1 (комбинация Фторафура с блокатором дигидродипиридимин-дегидрогеназы (ДПД) и оксонатом калия).

В последнее время благодаря позитивным результатам, полученным в крупных международных исследованиях, и агрессивной маркетинговой политике компании наиболее популярен в лечебной практике капецитабин (Кселода). Уникальный механизм его внутриопухолевой активации позволяет воспроизвести лечебные результаты продленных инфузий 5-ФУ при существенно более низкой системной токсичности. Последнее по-