

ФГУ ФНКЦ Детской
гематологии, онкологии и
иммунологии Росздрава
Москва, Россия

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ АНТИАНГИОГЕННОЙ ТЕРАПИИ. ЦЕЛЕВАЯ ТЕРАПИЯ БЕЗ МИШЕНИ?

Н.В. Жуков

*Опухолевый ангиогенез
задействован в прогрессии
всех злокачественных
опухолей, достигших
клинически значимых
размеров (1-2 мм³), и
реализуется в основном
за счет клеток,
не способных к быстрому
формированию
резистентности
(нормальные
эндотелиоциты). Это
делает его
привлекательной мишенью
для противоопухолевой
терапии*

С момента использования в клинической практике первого химиопрепарата прошло уже более 60 лет. За это время были созданы и введены в клиническую практику сотни новых цитостатиков. К сожалению, после поры «чудес», когда на заре развития онкологии практически каждый новый препарат позволял значительно улучшить результаты лечения (по сравнению с его отсутствием), дальнейшие шаги становились все менее и менее заметными. В последние десятилетия развитие цитостатической терапии шло в основном по принципу создания «усовершенствованных аналогов» уже известных препаратов. К концу двадцатого века, после создания базовых препаратов (цисплатин, доксорубин, цитозинарабинозид, 5-фторурацил, циклофосфамид и др.), цитостатическое лечение многих заболеваний превратилось в «соревнование» фармацевтических фирм. Критерием выбора нового цитостатика для клинического применения все чаще стало удобство использования, частота некоторых побочных эффектов или, в лучшем случае, увеличение выживаемости без прогрессирования. С сожалением приходилось констатировать, что при многих опухолях (рак молочной железы, легкого, желудка, поджелудочной железы и т.д.) классическая цитостатическая терапия достигла «потолка» своих возможностей. Одной из принципиальных проблем химиотерапии явилась направленность на повреждение опухолевых клеток и эмпирический подбор препаратов. Опухолевые клетки, характеризующиеся нестабильностью генома, достаточно быстро приобретают резистентность к противоопухолевым препаратам, и применение «новых» цитостатиков со старым механизмом действия редко приводит к значительным успехам. Наличие же токсичности за счет воздействия на общие с опухолью мишени в организме больного (клетки костного мозга, слизистые и т.д.) ограничивает использование многих цитостатиков в адекватных дозах, что ускоряет развитие резистентности. Однако, благодаря продолжающимся фундаментальным исследованиям в области биологии злокачественных опухолей, в настоящее время появилась надежда на преодоление наблюдающейся стагнации. Основным принципом разработки наиболее современных противоопухолевых препаратов можно назвать создание субстанций, обладающих воздействием на четко определенную «мишень» в опухоли или ее окружении. При этом данная «мишень» должна быть крайне важна для опухоли и почти «безразлична» для организма больного. Одной из таких перспективных мишеней явился **опухолевый ангиогенез**.

Ангиогенез в норме и в условиях опухолевого роста

В норме активные процессы ангиогенеза (формирования новых кровеносных сосудов) отмечаются только в период формирования эмбриона, а потребности в них уже сформированного организма ограничиваются лишь определенными ситуациями (беременность, заживление ран). В здоровом взрослом организме лишь 0,01% эндотелиальных клеток находятся в состоянии деления, в среднем производя 1 деление в 10 лет. Появление и рост злокачественной опухоли в корне меняет ситуацию. Разумеется, наличие опухолевой массы и ее потребность в оксигенации и доставке питательных веществ «не предусматриваются» организмом заранее. При возникновении опухоли она окружена лишь ранее имевшимися сосудами, в задачи которых входило снабжение только окружающих нормальных тканей. В такой ситуации новообразование может рассчитывать лишь на получение кислорода и питательных веществ путем диффузии, а, как показывают исследования, адекватное снабжение опухоли таким путем может быть получено только при крайне небольшом ее размере (1-2 мм³) [8].

Для дальнейшего роста опухолевыми клеткам и/или клеткам стромы опухоли необходимо вновь приобрести способность, характерную для стадии эмбрионального развития, - вырабатывать вещества, стимулирующие образование новых сосудов (проангиогенные субстанции). Учитывая, что во взрослом организме такой способностью обладают далеко не все клетки, возможно именно этот факт, а не только время удвоения опухолевой клетки, значительно увеличивает время до «клинически значимого» увеличения опухолевой массы. Более того, учитывая неоднородность опухолевой популяции, возможны ситуации, при которых проангиогенные субстанции способна вырабатывать, например, только первичная опухоль, но не ее метастазы. Проявлением такого феномена может быть отсроченная (через 10-15 лет) «реализация» микрометастазов после радикального лечения рака молочной железы (метастазы проявляются только после «включения» механизмов синтеза проангиогенных субстанций) или феномен спонтанной регрессии отдаленных метастазов после удаления первичной опухоли при раке почки (не способные выделять проангиогенные субстанции метастазы подвергаются обратному развитию).

Наиболее сильным стимулятором опухолевого ангиогенеза является гипоксия, которую постоянно испытывают клетки растущего новообразования, находящегося в условиях недостаточного кровоснабжения. Способностью стимулировать ангиогенез обладают различные вещества: вазоэндотелиальный фактор роста (VEGF); фактор роста, выделяемый тромбоцитами (PDGF или тимидин фосфорилаза); фактор роста фибробластов (FGF-1, FGF-2); ангиопоэтин-1 (ang-1) и т.д., которые могут вырабатываться опухолевыми клетками, клетками стромы и эндотелия, а также экстрацеллюлярным матриксом и клетками крови [10]. Относительный вклад проангиогенных и антиангиогенных молекул в процесс формирования опухолевых сосудов зависит от типа опухоли (гистологическое строение и происхождение), изменения их экспрессии в процессе опухолевого роста, регрессии и рецидива. Воздействие на процесс формирования новых сосудов реализуется через разные механизмы (увеличение проницаемости сосудистой стенки, привлечение циркулирующих предшественников эндотелиоцитов, стимуляция миграции и пролиферации эндотелиоцитов и т.д.). Эти процессы обычно дополняют друг друга, однако могут приводить к стимуляции неоангиогенеза и по отдельности, поэтому при блокаде одного из путей стимуляции ангиогенеза его функцию может взять на себя другой.

Под воздействием ангиогенных факторов формирование сосудов во взрослом организме происходит путем привлечения из костного мозга циркулирующих эндотелиальных предшественников (ЦЭП) и клеток предшественников гемопоэза (ГСК), вероятно, имеющих общего предшественника - гемангиобласт [18]. На поверхности этих клеток обнаружены рецепторы к наиболее активному промотору ангиогенеза - вазоэндотелиаль-

ному сосудистому фактору (VEGF). Именно ЦЭП и ГСК, а не зрелые эндотелиоциты, скорее всего, отвечают за начало опухолевого ангиогенеза [19]. Способность этих клеток, присутствующих в костном мозге и периферической крови, индуцировать ангиогенез во взрослом организме является одной из теоретических предпосылок, объясняющих положительный эффект «аутотрансплантации» костного мозга (или мобилизованных ГСК) при лечении больных ишемической болезнью сердца.

Однако процесс опухолевого ангиогенеза «в данном месте и в данное время» не является физиологическим, новые сосуды, формирующиеся в опухоли, в большинстве случаев неполноценны. Дискоординация между воздействием проангиогенных и антиангиогенных субстанций, наблюдаемая при опухолевом ангиогенезе, приводит к формированию «незрелых» сосудов с нарушенной структурой сосудистой стенки, неправильной архитектоникой (взаиморасположением сосудистой сети «в пространстве»). Такая «неполноценность» во многом компенсируется повышенной проницаемостью этих сосудов и их большей плотностью на единицу площади (плотность микрососудов опухоли). Более того, в ряде опухолей (рак молочной железы, толстой кишки, меланома) отмечается так называемая сосудистая мимикрия или мозаичность - ситуация, при которой часть стенки микроскопических сосудов представлена не эндотелиоцитами, а опухолевыми клетками. За счет такой мозаичности из опухоли массой около 1 г за сутки в кровоток могут попадать до миллиона опухолевых клеток [4]. Все эти факторы прямо или косвенно увеличивают злокачественный потенциал опухоли и ее резистентность к проводимой терапии. Повышенная проницаемость опухолевых сосудов, большая плотность микрососудов и сосудистая мимикрия, с одной стороны, позволяют опухоли получать достаточное количество питательных веществ, несмотря на незрелость сосудистой сети, а с другой - облегчают процессы метастазирования. Нарушенная архитектоника и структура опухолевых сосудов приводит к высокому градиенту давления в них, что затрудняет кровоток, и, соответственно, доставку в опухоль лекарственных веществ.

Все эти факты делают процесс ангиогенеза и уже сформированные опухолевые сосуды привлекательной мишенью для противоопухолевой терапии. Потенциальными мишенями для антиангиогенной терапии могут являться вещества, стимулирующие развитие новых сосудов, рецепторы к ним, а также сами эндотелиальные клетки новообразованных сосудов. Немаловажным является и тот факт, что значимость неоангиогенеза в настоящее время показана не только для солидных, но и для «жидких» (гематологических) опухолей, которые, как оказалось, так же зависимы от кровоснабжения в местах своей пролиферации (костный мозг для лейкозов и миеломной болезни, лимфоузлы для лимфом). Антиангиогенная терапия, по определению, не направлена на лечение (т.к. не обладает способностью воздействовать на опухолевые клетки). Однако подавление опухолево-

го ангиогенеза и регрессия уже образованных опухолевых сосудов потенциально может перевести опухоль в «спящее» состояние, при котором не происходит дальнейшего увеличения ее размеров (все вновь образованные клетки гибнут от гипоксии), и даже к сокращению опухоли и ее метастазов до минимального размера, обеспечивающего поступление питательных веществ в «бессосудистом» состоянии (путем диффузии). Подавление ангиогенеза способно не только вызвать регрессию вновь образованных опухолевых сосудов, но и приводит к «нормализации» внутриопухолевой сосудистой сети [7]. Этим может объясняться «парадоксальный» синергизм между «классическими» цитостатиками и антиангиогенными препаратами. Хотя ожидаемым эффектом от снижения васкуляризации является одновременное снижение доставки цитостатиков, возможная «нормализация» опухолевых сосудов способна наоборот улучшить доставку, несмотря на количественное сокращение сосудов.

Оценка интенсивности неоваскуляризации и его прогностическое значение

В настоящее время степень неоваскуляризации опухоли измеряется при помощи окраски опухолевых срезов иммунофлуоресцентным методом с использованием высоко специфичных антител к антигенам, экспрессирующимся на эндотелиальных клетках (фактор VIII, CD31 или CD34). После окраски подсчет сосудов производится при большом увеличении микроскопа в областях наибольшего «свечения» при малом увеличении. Иммунофлуоресцентная методика позволяет более точно определять плотность микрососудов опухоли, а также изучать строение опухолевых сосудов. При иммунофлуоресцентной окраске стали заметны очень небольшие и деформированные сосуды, имеющие стриктуры и слепые концы, что не представлялось возможным при стандартной окраске гематоксилином эозином, применявшейся в ранних исследованиях. В связи с этой «невидимостью» неполноценных сосудов во многих ранних работах степень неоваскуляризации была недооценена или оценена неправильно. Кроме того, в последние годы стал применяться метод, позволяющий отличать вновь сформированные благодаря опухолевому неоваскуляризации сосуды от существовавших ранее [1]. Данный метод основан на использовании антител к антигенам гладкой мускулатуры и перицитам сосудистой стенки. Данными антителами окрашиваются лишь зрелые сосуды, имеющие внешнюю оболочку, которой обычно лишены сосуды, образовавшиеся в процессе опухолевого ангиогенеза. Именно использование этой методики позволило выявить, что использование антиангиогенной терапии позволяет не только сократить общее количество сосудов в опухоли, но и изменить соотношение незрелых/зрелых сосудов в пользу последних.

Вполне понятно, что практически любая из клинических выявляемых опухолей в силу своего размера для раз-

вития требует появления новых сосудов, т.е. запуска процесса ангиогенеза. В то же время, как будет сказано далее, клинический эффект от применения антиангиогенных препаратов развивается далеко не у всех больных. К сожалению, до настоящего времени не выявлено четких предсказательных факторов эффективности антиангиогенных препаратов, как это сделано для других потенциальных мишеней целевой терапии (например, уровень рецепторов эстрогенов для применения эндокринотерапии или экспрессия her-2/neu для трастузумаба). Таким образом, антиангиогенную терапию в настоящее время нельзя в полной мере назвать целевой (таргетной), т.к. нет четко оговоренных лабораторных критериев, при которых существует высокий шанс на достижение эффекта, и препарат назначают больным вне зависимости от уровня экспрессии потенциальной молекулы-мишени.

Трудности представляет и оценка эффективности уже назначенной антиангиогенной терапии, т.к. она часто приводит не к регрессии, а к стабилизации размеров опухоли. Даже в случае заведомо высокоэффективной антиангиогенной терапии (интерферон альфа при жизнеугрожающих гемангиомах новорожденных или гигантоклеточных опухолях нижней челюсти) тенденция к регрессии опухоли отмечается лишь спустя несколько месяцев после начала терапии.

Неспецифическое воздействие на опухолевые сосуды

Как показывают современные исследования, ряд «стандартных» противоопухолевых препаратов (таксаны, ингибиторы топоизомеразы, пуриновые антиметаболиты, интерферон) и подходов (лучевая терапия, кастрация), использовавшихся еще задолго до того, как ангиогенез был выбран в качестве мишени для целевой терапии, обладают способностью воздействовать на эндотелий опухолевых сосудов.

Этот факт создал основу для метода метромной химиотерапии, при котором «стандартные» цитостатики вводятся в дозах, значительно более низких, чем необходимо для получения «прямого» противоопухолевого эффекта, однако достаточных для повреждения эндотелия опухолевых сосудов. Такие дозы практически не сопровождаются побочными эффектами, что позволяет использовать цитостатики непрерывно на протяжении длительного времени, не давая возможности для репарации поврежденных эндотелиоцитов [23]. Использование в качестве «мишени» эндотелиальных клеток потенциально позволяет избежать или значительно отсрочить появление резистентности, т.к. в отличие от опухолевых клеток геном эндотелиоцитов стабилен и не подвержен мутациям. Предварительные исследования по метромной химиотерапии при ряде новообразований имеют весьма обнадеживающие результаты. Одним из наиболее распространенных режимов метромной терапии является следующий: циклофосфамид 50 мг/сут. per os ежедневно длительно и метотрексат 2,5 мг x 2 раза в сутки дни 1 и 2, еженедельно. Использование такого режи-

ма у 63 больных диссеминированным раком молочной железы, подавляющее большинство из которых ранее уже получало химиотерапию по поводу метастатического заболевания, позволило добиться объективного ответа (ЧР + ПР) у 19% больных, а общая эффективность режима (включая стабилизацию болезни на протяжении 6-ти и более месяцев) составила 32%; 26% больных не имели прогрессирования заболевания как минимум в течение одного года. При этом токсичность терапии была минимальной [6]. Схожие результаты по непосредственной эффективности и длительности эффекта были получены и при дальнейшем анализе, включившем 153 пациентки [17]. Другим примером метрoномной химиотерапии является использование поддерживающей терапии при остром лимфобластном лейкозе. Таким пациентам, после завершения интенсивного индукционного лечения и достижения полной ремиссии, назначаются низкие дозы цитостатиков, что позволяет уменьшить риск развития рецидива заболевания. Кроме того, успешными могут оказаться режимы, предусматривающие комбинацию метрoномной терапии с целевыми антиангиогенными препаратами. Так, в исследовании II фазы по сравнению эффективности и переносимости метрoномной терапии метотрексатом и циклофосфамидом и ее комбинации с бевацизумабом (10 мг/кг внутривенно каждые 2 нед.) во II линии лечения метастатического рака молочной железы набор пациентов в группу без бевацизумаба был прекращен. Общая эффективность в группе комбинированного лечения (метрoномная химиотерапия + бевацизумаб) значительно превосходила группу сравнения и составила 29%, стабилизация болезни отмечена у 41% больных. Среднее время до прогрессирования у больных в группе метрoномной терапии составила всего 2 мес., в то время как в группе комбинированного лечения – 5,5 мес. Комбинация метрoномной химиотерапии и бевацизумаба хорошо переносилась и не сопровождалась стандартными для обычной химиотерапии побочными явлениями. Также не было отмечено статистически значимых различий при оценке качества жизни больных в обеих группах [2]. В настоящее время ведется ряд исследований по оценке эффективности данного подхода при раке молочной железы, яичников и других опухолях [20].

Возможно, именно усилением дополнительного антиангиогенного эффекта может быть обусловлено преодоление резистентности к стандартному режиму введения таксанов (1 раз в три недели, в полных дозах) при переходе на еженедельный режим введения в сниженных дозах. Объективный эффект от еженедельного введения таксанов может отмечаться у многих больных раком молочной железы и яичников, у которых ранее наблюдалась прогрессия на фоне стандартного режима введения того же препарата. Более того, данные, представленные на последней конференции ASCO, свидетельствуют о том, что еженедельное введение паклитаксела, по сравнению со стандартным режимом введения, сопровождается статистически значимым увеличением

общей выживаемости у больных, получающих адъювантную химиотерапию при раке молочной железы [25].

К сожалению, несмотря на многообещающие предклинические исследования, использование в клинической практике фактора некроза опухоли (TNF), обладающего выраженным повреждающим воздействием на эндотелий, оказалось невозможным. При использовании у лабораторных животных TNF вызывал выраженное повреждение опухолевых сосудов с последующей гибелью самой опухоли. Однако при применении у людей введение доз, эквивалентных в пересчете на массу тела, оказалось невозможным из-за выраженной системной токсичности (синдром системной воспалительной реакции, гипотензия, повышенная проницаемость сосудов). Искусственно модифицированная молекула TNF (NGRhTNF), которая обладает меньшей токсичностью, в настоящее время проходит ранние фазы исследований.

Воздействие на VEGF

VEGF является одним из наиболее мощных стимуляторов неоангиогенеза. Впервые данный пептид (точнее, один из представителей семейства VEGF - VEGF-A) был выделен и описан в 1980-х под названием фактор проницаемости сосудов (VPF). [22] Этим названием он обязан своей способности увеличивать проницаемость сосудов примерно в 1000 раз сильнее гистамина. В настоящее время показано существование ряда форм данного белка VEGF-A – VEGF-E, плацентарный фактор роста (PLGF), а также структурно близких к ним гликопротеинов (PDGF). Увеличение уровня **различных изоформ VEGF** отмечается при ряде злокачественных новообразований (рак молочной железы, легких, поджелудочной железы, почек, яичников, мочевого пузыря, опухоли мозга, множественная миелома, лимфомы и т.д.). Ключевым стимулятором выделения **VEGF** является гипоксия, в связи с чем наибольшие концентрации **VEGF** обнаруживаются в паранекротических областях опухоли. Синтез VEGF в ответ на гипоксию стимулируется повышенным образованием фактора, индуцируемого гипоксией (HIF-1). За негативную регуляцию выделения VEGF отвечает продукт гена опухолевого супрессора von Hippel-Lindau (VHL) [12]. Снижение функции данного гена сопровождается наследственным синдромом, проявляющимся активацией неоангиогенеза и повышенным риском развития злокачественных опухолей различных локализаций (почки, головной мозг, надпочечники, поджелудочная железа и т.д.).

Действие VEGF обычно ограничивается близлежащими к месту продукции областями, однако его воздействие возможно и на отдаленные от места продукции мишени. Свое воздействие на эндотелиальные клетки **VEGF** оказывает путем связи со специфическими рецепторами. Представители семейства VEGF с различной степенью аффинитета связываются с тремя основными тирозин-киназными рецепторами: **VEGFR-1** (fms-подобная тирозин-киназа-1; Flt-1), **VEGFR-2** (KDR; Flk-1) и **VEGFR-3**. Наиболее активный изомер - **VEGF-A** реализует свое

влияние на эндотелиоциты преимущественно через воздействие на VEGFR-1 и VEGFR-2. Однако механизм воздействия активации рецепторов на ангиогенез, по-видимому, различен: отсутствие VEGFR-2 у экспериментальных животных вызывает снижение развития сосудистой сети, в то время как отсутствие VEGFR-1 – к гиперпродукции дезорганизованных сосудов и скоплениям эндотелиальных клеток [9, 24]. По-видимому, различна роль этих рецепторов и во взрослом организме. VEGFR-1 и VEGFR-2 экспрессируются на всех эндотелиальных сосудистых клетках взрослых за исключением клеток сосудов мозга. Кроме того, экспрессия VEGFR-1 выявлена на клетках неэндотелиальной природы: ГСК, трофобласте, хорионкарциноме, клетках множественной миеломы и лейкоэмических клетках. VEGFR-2 экспрессируется на ЦЭП, протоках поджелудочной железы, предшественниках клеток сетчатки, мегакариоцитах. Значительно повышенные уровни обоих рецепторов (ко-экспрессия) также присутствуют на клетках рака почки, мочевого пузыря, яичников, молочной железы и опухолей мозга. Роль VEGFR-2 на эндотелиальных клетках достаточно хорошо изучена и заключается в стимуляции ангиогенеза путем запуска их пролиферации, миграции и дифференцировки, а также - торможении их апоптоза. Кроме того, данный рецептор отвечает за увеличение проницаемости сосудов. Функциональная роль VEGFR-1 гораздо менее понятна и представляется зависимой от стадии развития и типа клеток. Существуют и циркулирующие (не связанные с клетками) рецепторы VEGF, роль которых до конца не ясна (ловушка для VEGF, попавшего в системный кровоток?). VEGFR-3 в основном задействован в образовании и функционировании лимфатических сосудов.

Стратегия воздействия на VEGF-зависимые механизмы ангиогенеза предусматривает использование препаратов, направленных на саму молекулу VEGF или рецепторы к ней. Для нейтрализации VEGF в настоящее время используется гуманизированное антитело к нему – бевацизумаб (авастин). Бевацизумаб, связываясь с молекулой VEGF, блокирует ее способность воздействовать на рецепторы. Для воздействия на сами рецепторы используют малые молекулы, блокирующие внутриклеточную передачу сигнала через тирозин-киназный домен.

Клиническое применение бевацизумаба

Колоректальный рак. В настоящее время бевацизумаб в комбинации с химиотерапией на основе 5-фторурацила/лейковорина зарегистрирован для лечения метастатического колоректального рака в США (1 или 2 линия лечения), Европейском сообществе (1 линия лечения) и России (1 линия лечения). Поводом для регистрации послужили нижеприведенные исследования:

1. Рандомизированное, контролируемое, двойное слепое исследование, включившее 813 пациентов с ранее не леченным метастатическим колоректальным раком (первая линия лечения). Пациенты рандомизировались

на 3 группы лечения: режим Saltz (иринотекан 125 мг/м², 5-ФУ 500 мг/м², лейковорин 20 мг/м², еженедельно в течение 4-х недель, каждые 6 недель) в комбинации с плацебо или бевацизумабом (5 мг/кг, каждые 2 недели), или комбинация болюсного 5-ФУ 500 мг/м² с лейковорином 500 мг/м² (еженедельно, на протяжении 4-х недель, каждые 8 недель) и бевацизумабом (5 мг/кг, каждые 2 недели). Включение в группу без иринотекана было прекращено досрочно после признания, что токсичность более эффективного режима Saltz с бевацизумабом является приемлемой. Добавление авастина к режиму Saltz привело к значимому увеличению общей выживаемости (20,3 против 15,6 месяцев, $p = 0,00003$), выживаемости без прогрессирования болезни (10,6 против 6,24 месяцев, $p < 0,00001$) и частоты ремиссий (45% против 35%, $p = 0,0029$) [11].

2. Рандомизированное, контролируемое, открытое исследование III фазы, включившее 829 больных метастатическим колоректальным раком, ранее получивших терапию с включением иринотекана по поводу метастатической болезни или в адьювантном режиме (вторая линия лечения). Больные рандомизированно распределялись на 3 группы: монотерапия бевацизумабом (10 мг/кг каждые 2 недели), режим FOLFOX4 (оксалиплатин 85 мг/м², лейковорин 200 мг/м², 5-ФУ 400 мг/м² болюсно с последующим введением 600 мг/м² путем продленной инфузии, каждые 2 недели) с бевацизумабом или без него (10 мг/кг, каждые 2 недели). Включение в группу монотерапии бевацизумабом было прекращено преждевременно в связи с наихудшими показателями выживаемости [5]. В двух оставшихся группах общая выживаемость оказалась статистически значимой ($p=0,001$) выше в группе FOLFOX4 + бевацизумаб по сравнению с пациентами, получавшими только химиотерапию (медиана выживаемости 13 и 10,8 месяцев соответственно). В исследовании эффективности бевацизумаба в комбинации с различными режимами 5-ФУ/ЛВ в качестве третьей линии лечения метастатического колоректального рака (после оксалиплатин- и иринотекан-содержащих комбинаций), приведенном в инструкции для бевацизумаба в США, представлены данные о крайне низкой непосредственной эффективности препарата в такой ситуации – лишь 1 из 100 оцененных пациентов достиг частичной ремиссии. Таким образом, отмечается четкая тенденция к снижению эффективности препарата по мере нарастания предлеченности больных, наблюдаемая, как будет сказано ниже, и при раке молочной железы.

Кроме этих базовых исследований в настоящее время увеличивается количество публикаций, свидетельствующих об эффективности добавления бевацизумаба к более современным режимам 1 линии лечения (FOLFOX, FOLFIRI, CAPOX и т.д.). Кроме того, недавно подведенные предварительные результаты исследования В.Е.А.Т. свидетельствуют, что добавление бевацизумаба к наиболее используемым режимам 1-й линии лечения в «общей популяции» больных приводит к схожим с большими рандомизированными исследованиями III фазы ре-

зультатам в отношении выживаемости и безопасности [14]. В настоящее время ведутся исследования эффективности и безопасности бевацизумаба в комбинации с адьювантной химиотерапией колоректального рака.

Рак молочной железы. В настоящее время бевацизумаб (в комбинации с еженедельным введением паклитаксела) зарегистрирован в качестве первой линии лечения метастатического рака молочной железы только в Европейском сообществе. Препарат зарегистрирован на основании результатов открытого, рандомизированного, контролируемого исследования III фазы. В исследование было включено 722 пациентки с локальными рецидивами или метастазами рака молочной железы, ранее не получавших химиотерапии по этому поводу. Учитывая уже полученные к тому времени данные об эффективности трастузумаба у больных с her-2 позитивными опухолями, эти больные в исследование не включались (90% больных, включенных в исследование, имели her2-негативные опухоли, у 8% больных her-2 статус был неизвестен, 2% her-2 позитивных больных не могли получать трастузумаб по различным причинам). В исследовании сравнивалась эффективность паклитаксела (90 мг/м², 1-часовая инфузия, дни 1, 8 и 15, каждые 28 дней) в монотерапии или в комбинации с бевацизумабом (10 мг/кг, каждые 2 недели). Лечение проводилось до прогрессирования заболевания. В случае потребности в более раннем прекращении химиотерапии терапия бевацизумабом проводилась до прогрессирования. Было выявлено статистически значимое ($p < 0,0001$) увеличение выживаемости без прогрессирования в группе комбинированной терапии (медиана 13,3 мес.), по сравнению с группой монотерапии паклитакселом (медиана 6,7 мес.). Последняя публикация данного исследования в печати относится к 2003 году, когда медиана выживаемости без прогрессирования заболевания (PFS) у больных, получавших терапию с включением бевацизумаба, составляла 11 месяцев, а в группе монотерапии паклитакселом - 6,1 месяца ($p < 0,001$). Медиана общей выживаемости на тот момент достигнута не была [16]. К сожалению, и на настоящее время (данные доступны только в электронном виде), несмотря на достижение медианы выживаемости в обеих группах, статистически значимого различия в общей выживаемости не выявлено (медиана 23,8 и 25,7 мес. соответственно, $p = 0,082$).

Использование бевацизумаба в комбинации с капецитабином в качестве 2-3 линии лечения, по данным рандомизированного исследования III фазы (капецитабин+бевацизумаб vs капецитабин), не привело к увеличению общей выживаемости и времени до прогрессирования заболевания [15]. В связи с этими данными использование бевацизумаба у данной категории больных не рекомендовано.

Немелкоклеточный рак легкого. В настоящее время бевацизумаб в комбинации с карбоплатином и паклитакселом зарегистрирован в США для первой линии лечения метастатического, неоперабельного местнораспространенного или рецидивного немелкоклеточного

рака легкого (кроме плоскоклеточного или преимущественно плоскоклеточного гистологического строения). Основанием для регистрации явилось рандомизированное, контролируемое исследование, включившее 878 пациентов с местнораспространенным нерезектабельным или метастатическим немелкоклеточным раком легкого. Учитывая данные предварительных исследований о повышении при использовании бевацизумаба риска развития жизнеугрожающих кровотечений и тромбозов, в исследование не включались больные с плоскоклеточным или преимущественно плоскоклеточным гистологическим типом опухоли, больные с метастазами в ЦНС, кровохарканьем (>1/2 чайной ложки красной крови в сутки), нестабильной стенокардией и больные, получающие антикоагулянты. Пациенты получали 6 курсов химиотерапии паклитакселом 200 мг/м² и карбоплатином АUC 6, каждые 21 день, с бевацизумабом или без него (15 мг/кг в первый день каждого цикла). После завершения запланированных циклов химиотерапии больные, рандомизированные в группу комбинированного лечения, продолжали получать бевацизумаб до прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности. Общая выживаемость была статистически значимо выше в группе получающих комбинацию химиотерапии и бевацизумаба (медиана 12,3 мес.) по сравнению с группой только химиотерапии - 10,3 месяца ($p = 0,013$) [21].

Рак поджелудочной железы. Несмотря на обнадеживающие результаты исследований II фазы, в большом рандомизированном исследовании III фазы ($n = 602$) добавление бевацизумаба (10 мг/кг, дни 1 и 15, каждые 28 дней) к гемцитабину (1000 мг/м², дни 1,8 и 15, каждые 28 дней) не показало увеличения выживаемости по сравнению с монотерапией гемцитабином в том же режиме у больных с местнораспространенным и метастатическим раком поджелудочной железы. Общая выживаемость составила 6 месяцев в группе, получавшей монотерапию гемцитабином, и 5,7 месяца - в группе комбинированного лечения [13].

Рак яичников. Несмотря на данные о наличии достаточно высокой клинической эффективности, исследования бевацизумаба в данной области были приостановлены в связи с высокой частотой перфораций желудочно-кишечного тракта у больных, получавших препарат [3].

Побочные эффекты

Как и ожидалось, бевацизумаб оказался лишен «привычных» побочных эффектов, характерных для цитостатиков (цитопения, стоматиты). Однако, ряд побочных эффектов, в том числе и серьезных, для препарата все же характерны. Побочные эффекты препарата приводятся в соответствии с инструкцией по применению препарата на территории США. В исследованиях при колоректальном раке перфорации ЖКТ (до 30% из которых закончились смертью больного) чаще встречались в группах больных, получавших бевацизумаб. Частота дан-

ного осложнения составила 2,4%. Наличие данного осложнения при колоректальном раке и опухолях других локализаций было отмечено с частотой около 1% и в постмаркетинговых исследованиях. Данное осложнение встречалось на разных сроках терапии бевацизумабом (от одной недели до 1 года), но наиболее часто в течение первых 50 дней лечения. От 4 до 15% больных, которым потребовалось хирургическое вмешательство в период применения бевацизумаба во время клинических исследований, имели осложненное заживление ран (расхождение наружных или внутренних швов, недостаточность анастомозов, кровотечение из ран и т.д.). В связи с этим необходимо выдерживать интервал между введением препарата и плановым хирургическим вмешательством не менее 28 дней. В случае потребности в экстренном хирургическом вмешательстве или признаках замедленного заживления ран препарат должен быть отменен до полной репарации поврежденных тканей. В исследовании по раку легкого 31% больных с плоскоклеточным раком и 4% больных с другими гистологическими типами немелкоклеточного рака легкого имели серьезные или фатальные кровотечения на фоне комбинации бевацизумаба и химиотерапии (по сравнению с 0% в группе, получавшей только химиотерапию). В регистрационном исследовании III фазы, не включавшем больных с плоскоклеточным подтипом опухоли, и больных, исходно имевших кровохарканье, частота серьезных или фатальных эпизодов легочного кровотечения составила 2,3% в группе получавших бевацизумаб и химиотерапию, по сравнению с 0,5% в группе, получавших только химиотерапию. Кроме того, отмечено возникновение серьезных или фатальных кровотечений (легочные, ЖКТ, геморрагические инсульты, субарахноидальные кровоизлияния) в группах больных с другими локализациями опухолей. Частота кровотечений в ЦНС у больных с метастазами в головной мозг не изучена, т. к. эти больные не включались в исследования по применению бевацизумаба. Артериальные тромбозы и тромбоэмболии (инсульты, преходящие ишемические приступы, инфаркт миокарда, ТЭЛА и т.д.), в том числе и фатальные, также чаще встречались в группах больных, получавших бевацизумаб в комбинации с химиотерапией. При обобщенном анализе клинических исследований данный вид осложнений отмечался у 4,4% больных, получавших комбинацию авастина с химиотерапией, по сравнению с 1,9% больных, получавших только химиотерапию. Значительно чаще (8-18% в различных клинических исследованиях) среди больных, получавших бевацизумаб, отмечалось развитие тяжелой артериальной гипертензии (3-4 степени выраженности). Несмотря на то, что стандартная гипотензивная терапия позволяла контролировать артериальное давление у большинства больных, в ряде случаев последствия гипертензии были фатальными. Развитие гипертонического криза или гипертонической энцефалопатии является поводом для полной отмены препарата. Применение бевацизумаба сопровождалось увеличением частоты развития тяжелой

протеинурии (более 3,5 г белка в сутки) до 3%. Развитие нефротического синдрома было отмечено у 0,5% больных, получавших авастин в рамках клинических исследований. После отмены препарата полной нормализации уровня белка в моче не было отмечено ни у одного из пациентов, имевших выраженную протеинурию.

Воздействие на рецепторы VEGF

Как было сказано выше, другим путем торможения VEGF-опосредованного ангиогенеза является создание малых молекул, направленных на блокирование тирозинкиназных доменов его рецепторов. К сожалению, разработанные до настоящего времени малые молекулы, имеющие своей целью преимущественно данные рецепторы и прошедшие III фазу клинических испытаний (Vatalanib, Semaxanib), не дошли до клинического применения в связи с высокой токсичностью и/или недостаточной эффективностью. В настоящее время ведется ряд исследований ранних фаз по исследованию других препаратов данной группы (Axitinib (AG-013736) и т.д.).

Гораздо более успешными оказались клинические испытания препаратов, относящихся к классу мультикиназных ингибиторов, т.е. воздействующих одновременно на тирозин-киназные рецепторы различных типов. Два из них (сунитиниб (сунент) и сорафениб (нексавар)) совершили настоящую революцию в области лечения рака почки, показав возможность улучшения выживаемости больных с метастатической формой заболевания, оставшейся неизменной с момента внедрения интерферона альфа и интерлейкина-2. В настоящее время в Западной Европе и США сорафениб зарегистрирован для второй, а сунитиниб для первой или второй линии лечения метастатического рака почки. Кроме того, сунитиниб (имеющий одной из своих мишеней c-kit) зарегистрирован для лечения больных с гастроинтестинальной стромальной опухолью после прогрессирования на фоне лечения иматинибом (гливек). В связи с тем, что не ясно, какова точная роль ингибирования рецепторов VEGF в терапевтическом эффекте данных препаратов, мы не будем более подробно останавливаться на их описании в данной статье.

Обсуждение

Таким образом, опухоль-индуцированный ангиогенез представляется весьма перспективной мишенью для противоопухолевой терапии. Однако первые шаги на пути реализации этого направления в клинике оказались не столь впечатляющими и во многом противоречащими теоретическим предпосылкам. Очевидно, что применение бевацизумаба явилось одним из шагов в направлении улучшения выживаемости больных колоректальным раком (увеличение медианы выживаемости примерно на 30%) и немелкоклеточным раком легкого (увеличение медианы выживаемости примерно на 20%). Однако, в отличие от теоретических предпосылок, эффект доступной в настоящее время антиангиогенной терапии никак нельзя назвать длительным переводом опухоли в спящее состояние, т. к. в абсолютном исчислении

«прибавка» в медиане выживаемости составляет 2-5 месяцев. Не удалось подтвердить и «универсальность» эффекта антиангиогенных препаратов. Критически оценивая обзор по проблеме, опубликованный нами в 2005 году, приходится признать, что при многих опухолях (рак молочной железы, почки, рак поджелудочной железы) ожидаемые на тот момент результаты не подтвердили увеличения выживаемости больных на фоне терапии бевацизумабом. Учитывая очевидный факт, что наличие кровоснабжения необходимо для любых опухолей, переросших «критический» размер в 1-2 см³, возможным объяснением наблюдаемых неудач может быть наличие альтернативных (кроме VEGF) путей стимуляции ангиогенеза. В такой ситуации, особенно учитывая тот факт, что антиангиогенные препараты оказались не лишены побочных эффектов (в том числе и очень серьезных), крайне важным представляется выявление факторов, предсказывающих вероятность достижения эффекта у конкретного больного, как это было сделано для других целевых препаратов. К сожалению, для ангиогенной терапии этого не сделано до сих пор, и терапия бевацизумабом остается «целевой терапией без мишени». Одним из факторов, затрудняющих выделение прогностических признаков, является многообразие биологических эффектов VEGF и его рецепторов, а также наличие рецепторов VEGF на клетках различного происхождения (в том числе и опухолевых). Так, например, в 2003 году нами было выявлено наличие экспрессии рецепторов VEGF на опухолевых клетках рака молочной железы, а также их разнонаправленная прогностическая значимость [26]. В настоящее время, наличие рецепторов к VEGF выявлено на многих солидных и гематологических новообразованиях, однако до сих пор их точная функция при экспрессии на клетках неэндотелиальной природы неизвестна. Таких вопросов в области антиангиогенной терапии остается достаточно много, что свидетельствует о необходимости параллельно с изучением клинического анализа эффективности антиангиогенных препаратов продолжать фундаментальные исследования в области ангиогенеза.

ангиогенной терапии этого не сделано до сих пор, и терапия бевацизумабом остается «целевой терапией без мишени». Одним из факторов, затрудняющих выделение прогностических признаков, является многообразие биологических эффектов VEGF и его рецепторов, а также наличие рецепторов VEGF на клетках различного происхождения (в том числе и опухолевых). Так, например, в 2003 году нами было выявлено наличие экспрессии рецепторов VEGF на опухолевых клетках рака молочной железы, а также их разнонаправленная прогностическая значимость [26]. В настоящее время, наличие рецепторов к VEGF выявлено на многих солидных и гематологических новообразованиях, однако до сих пор их точная функция при экспрессии на клетках неэндотелиальной природы неизвестна. Таких вопросов в области антиангиогенной терапии остается достаточно много, что свидетельствует о необходимости параллельно с изучением клинического анализа эффективности антиангиогенных препаратов продолжать фундаментальные исследования в области ангиогенеза.

Литература

1. Benjamin LE, Golijanin D, Itin A. et al. Selective ablation of immature blood vessels in established human tumors follows vascular endothelial growth factor withdrawal // J. Clin. Invest. – 1999. – Vol.103. – P.159-165.
2. Burstein HJ, Spigel D, Kindsvogel K. et al. Metronomic chemotherapy with and without bevacizumab for advanced breast cancer: a randomized phase II study // Breast Cancer. Res. Treat. – 2005. – Vol.94(suppl 1):S6. – Abstract 4.
3. Cannistra SA, Matulonis U, Penson R. et al. Bevacizumab in patients with advanced platinum-resistant ovarian cancer // J. Clin. Oncol. (Meeting Abstracts). – 2006. – Vol.24. – P.257S.
4. Chang YS, di Tomaso E, McDonald DM. et al. Mosaic blood vessels in tumors: frequency of cancer cells in contact with flowing blood // Proc Natl Acad Sci U S A. – 2000. – Vol.97. – P.14608-14613.
5. Cohen MH, Gootenberg J, Keegan P. et al. FDA Drug Approval Summary: Bevacizumab Plus FOLFOX4 as Second-Line Treatment of Colorectal Cancer Oncologist. – 2007. – Vol.12. – P.356-361.
6. Colleoni M, Rocca A, Sandri M.T. et al. Low-dose oral methotrexate and cyclophosphamide in metastatic breast cancer: antitumor activity and correlation with vascular endothelial growth factor levels // Ann. Onc. – 2002. – Vol.13. – P.73-80.
7. Dickson PV, Hamner JB, Sims TL. et al. Bevacizumab-Induced Transient Remodeling of the Vasculature in Neuroblastoma Xenografts Results in Improved Delivery and Efficacy of Systemically Administered Chemotherapy // Clinical. Cancer. Research. – 2007. – Vol.13. – P.3942-3950.
8. Folkman J. What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent? // J. Natl. Cancer. Inst. – 1990. – Vol.82. – P.4-6.
9. Fong G.H., Rossant J., Gertsenstein M., Breitman M.L. Role of the Flt-1 receptor tyrosine kinase in regulating the assembly of vascular endothelium // Nature. – 1995. – Vol.376. – P.66-70.
10. Fukumura D, Xavier R, Sugiura T. et al. Tumor induction of VEGF promoter activity in stromal cells // Cell. – 1998. – Vol.94. – P.715-725.
11. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Cartwright T. et al. Bevacizumab (a monoclonal antibody to vascular endothelial growth factor) prolongs survival in first-line colorectal cancer (CRC): results of a Phase III trial of bevacizumab in combination with bolus IFL (irinotecan, 5-fluorouracil, leucovorin) as first-line therapy in subjects with metastatic CRC. Paper presented at American Society of Clinical Oncology Annual Meeting // Chicago, IL. – 2003, May.
12. Iliopoulos O, Levy AP, Jiang C. et al. Negative regulation of hypoxia-inducible genes by the von Hippel-Lindau protein // Proc Natl Acad Sci U S A. – 1996. – Vol.93. – P.10595-10599.
13. Kindler HL, Niedzwiecki D, Hollis D. et al. Cancer and Leukemia Group B A double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of gemcitabine (G) plus bevacizumab (B) versus gemcitabine plus placebo (P) in patients (pts) with advanced pancreatic cancer (PC): A preliminary analysis of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) // J. Clin. Oncol. – 2007. – Vol.25. – P.4508.
14. Kretschmar A, Cutsem EV, Michael M. et al. Preliminary efficacy of bevacizumab with first-line FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and monotherapy for mCRC: First BEATrial // J. Clin. Oncol. – 2007. – Vol.25. – P.4072.
15. 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. – Vol.23. – P.792-799.

16. Miller K.D. E2100: a Phase III trial of paclitaxel versus paclitaxel/bevacizumab for metastatic breast cancer // Clin. Breast. Cancer. – 2003. – Vol.3. – P.421-422.
17. Orlando L., Cardillo A., Rocca A. et al. Prolonged clinical benefit with metronomic chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. Anticancer Drugs. – 2006. – Vol.17(8). – P.961-967.
18. Rafii S., Lyden D., Benezra R. et al. Vascular and haematopoietic stem cells: novel targets for anti-angiogenesis therapy? // Nat. Rev. Cancer. – 2002. – Vol.2. – P.826-835.
19. Rafii S. Circulating endothelial precursors: mystery, reality, and promise // J. Clin. Invest. – 2000. – Vol.105. – P.17-19.
20. Samaritani R., Corrado G., Vizza E. and C. Sbiroli. Cyclophosphamide “metronomic” chemotherapy for palliative treatment of a young patient with advanced epithelial ovarian cancer // BMC Cancer. – 2007. – Vol.7. – P.65.
21. Sandler A.B., Gray R., Brahmer J. et al. Randomized phase II/III trial of paclitaxel (P) plus carboplatin (C) with or without bevacizumab (NSC #704865) in patients with advanced non-squamous non-small cell 24lung cancer (NSCLC): An Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Trial - E4599 // J. Clin. Oncol. – 2005. – Vol.23. – LBA4.
22. Senger D.R., Galli S.J., Dvorak A.M. et al. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid // Science. – 1983. – Vol.219. – P.983-985.
23. Shaked Y., Emmenegger U., Man S. et al. Optimal biologic dose of metronomic chemotherapy regimens is associated with maximum antiangiogenic activity // Blood. – 2005. – Vol.106. – P.3058-3061.
24. Shalaby F., Rossant J., Yamaguchi T.P. et al. Failure of blood-island formation and vasculogenesis in Flk-1-deficient mice // Nature. – 1995. – Vol.376. – P.62-66.
25. Sparano J.A., Wang M., Martino S. et al. Phase III study of doxorubicin-cyclophosphamide followed by paclitaxel or docetaxel given every 3 weeks or weekly in operable breast cancer: results of Intergroup Trial E1199 // Proc Am Soc Clin Oncol. – 2007. – Vol.25:6s. – Abstract 516.
26. Zhukova L., Zhukov N. & Lichinitser M. 2003 Expression of FLT-1 and FLK-1 receptors for vascular endothelial growth factor on tumor cells as a new prognostic criterion for locally advanced breast cancer // Bull. Exp. Biol. Med.. – Vol.135. – P.478-481.

Поступила в редакцию 28.08.2007 г.

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ АДЬЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ	109
А.В. Новик, В.М. Моисеенко	109
АДЬЮВАНТНАЯ СИСТЕМНАЯ ТЕРАПИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	118
М.Б. Стенина	118
АДЬЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ	127
ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА	127
В.А. Чубенко, Р.В. Орлова	127
АДЬЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ РАКА ЛЕГКОГО	135
Е.В. Левченко	135
АДЬЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ В ОНКОУРОЛОГИИ	140
А.К. Носов, А.В. Воробьев	140
АДЬЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ РАКА ЯИЧНИКА И РАКА ТЕЛА МАТКИ	147
.....	147
Е.А. Ульрих 1,3, А.Ф. Урманчеева 2,3	147
АДЬЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ САРКОМ СКЕЛЕТА, САРКОМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ И МЕЛАНОМЫ	155
А.А.Буланов, Д.А.Носов,С.А.Тюляндин	155
СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ АНТИАНГИОГЕННОЙ ТЕРАПИИ. ЦЕЛЕВАЯ ТЕРАПИЯ БЕЗ МИШЕНИ?	164
Н.В. Жуков	164