

Оптимизация второй линии лечения метастатического колоректального рака: новые возможности таргетной терапии

Е.В.Артамонова[✉], Л.В.Манзюк

ФГБУ Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина Минздрава России. 115478, Россия, Москва, Каширское ш., д. 23

Успехи в лечении метастатического колоректального рака (мКРР), достигнутые за последние годы, во многом связаны с широким применением таргетных препаратов и высокоэффективных химиотерапевтических режимов в повседневной клинической практике, а также с внедрением концепции длительного лечения – «continuum of care». Данная концепция предполагает четкое планирование последовательности назначения различных режимов и выбора оптимальной комбинации режима химиотерапии (ХТ) и таргетного препарата на каждом этапе лечения. При таком подходе возрастает роль 2-й линии терапии, и в настоящем обзоре затронуты основные вопросы, касающиеся выбора наилучшей комбинации для лечения больных мКРР на данном этапе. Оптимальным вариантом последовательной терапии для большинства больных с нерезектабельными метастазами является применение оксалиплатинсодержащего режима в 1-й линии и переход на схему FOLFIRI (инфузионный дуплет иринотекана и 5-фторурацила) во 2-й линии. Поэтому выбор наиболее эффективного таргетного препарата для назначения вместе с комбинацией FOLFIRI представляется сегодня чрезвычайно актуальной задачей. Таргетные биологические препараты, такие как анти-EGFR антитела и ингибиторы ангиогенеза бевацизумаб и афлиберцепт, были изучены в различных комбинациях во 2-й линии терапии мКРР. Применение анти-EGFR антител во 2-й линии терапии обеспечило увеличение выживаемости без прогрессирования (ВБП) заболевания, но не привело к достоверному увеличению продолжительности жизни, в то время как блокада ангиогенеза оказалась эффективной не только в отношении ВБП, но и продолжительности жизни, как у бевацизумаб-наивных пациентов, так и у пациентов, получавших бевацизумаб в 1-й линии терапии. Афлиберцепт стал первым таргетным препаратом, который при использовании во 2-й линии терапии в комбинации с режимом FOLFIRI достоверно увеличил все показатели эффективности, включая продолжительность жизни, ВБП и частоту объективного ответа, в широкой популяции больных мКРР.

Ключевые слова: метастатический колоректальный рак, афлиберцепт, терапия второй линии.

[✉]artamonovae@mail.ru

Для цитирования: Артамонова Е.В., Манзюк Л.В. Оптимизация второй линии лечения метастатического колоректального рака: новые возможности таргетной терапии. Современная Онкология. 2016; 18 (1): 25–31.

The optimization of second-line therapy for metastatic colorectal cancer: new targeted therapy options

E.V.Artamonova[✉], L.V.Manzyuk

N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. 115478, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 23

Advances in the treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC) during the past years, largely associated with the wide use of targeted agents and effective chemotherapy regimens in routine clinical practice, as well as with the introduction of the "continuum of care" concept. This concept means a clear planning of the treatment sequence and identifying the optimal combination of the chemotherapy regimen and targeted agent at each setting. Following this approach the role of the 2-nd line setting is dramatically increasing, and this review aimed to identify the best treatment combination for the mCRC patients at this setting. The optimal treatment sequence for most patients with unresectable metastases is the use of oxaliplatin containing regimen the in 1-st line and switch to FOLFIRI (duplet containing irinotecan and infusion of 5-fluorouracil) in the 2-nd line treatment for metastatic colorectal cancer. Therefore, the choice of the most effective targeted agent in combination with FOLFIRI seems extremely actual. Various targeted biological agents including as anti-EGFR antibodies as well as antiangiogenic agents such as bevacizumab and aflibercept have been studied in various combinations in the 2-nd line setting for mCRC treatment. Anti-EGFR antibodies in 2-nd line treatment increased progression-free survival, but didn't result in the overall survival increase, while angiogenesis inhibitors were effective in terms of PFS and OS in bevacizumab-naive patients as well as in bevacizumab pretreated patients. Aflibercept was the first targeted agent showed the increase of overall survival as well as progression-free survival and objective response rate in 2-line setting when combined with FOLFIRI in a broad population of mCRC patients.

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

[✉]artamonovae@mail.ru

For citation: Artamonova E.V., Manzyuk L.V. The optimization of second-line therapy for metastatic colorectal cancer: new targeted therapy options. Journal of Modern Oncology. 2016; 18 (1): 25–31.

В последнее десятилетие в лечении метастатического колоректального рака (мКРР) был достигнут значительный прогресс, во многом связанный с интеграцией таргетных агентов в повседневную клиническую практику. Так, благодаря разработке мультимодальных подходов и созданию современных интенсивных режимов химиотерапии (ХТ) 1-й линии определенная часть больных с резектабельными/потенциально резектабель-

ными метастазами в печени и/или легких получила реальную надежду на излечение после выполнения R0 резекции [1–4]. Однако в абсолютных цифрах число таких пациентов невелико, и основная часть больных мКРР имеют нерезектабельные метастазы. Несмотря на то что эта группа не может быть излечена, успехи современной онкологии позволяют добиться долгосрочного контроля роста опухоли, что приводит к максимальному продле-

Исследование	Терапия	Число больных	Частота объективного ответа, %	Медиана ВБП, мес	Медиана ОВ, мес
EPIC	Цетуксимаб + иринотекан Иринотекан	648 650	16,4 4,2	4,0 2,6 $p \leq 0,0001$	10,7 10,0 $p = 0,71$
181 KRASwt exon 2	Панитумумаб + FOLFIRI FOLFIRI	303 294	36 10	6,7 4,9 $p = 0,023$	14,5 12,5 $p = 0,37$
181 RASwt	Панитумумаб + FOLFIRI FOLFIRI	208 213	41 10	6,4 4,6 $p = 0,007$	16,2 13,9 $p = 0,08$
PICCOLO KRAS wt	Панитумумаб + иринотекан Иринотекан	230 230	34 12	Не достигнуто Не достигнуто $p = 0,015$	10,4 10,9 $p = 0,91$

нию жизни и улучшению ее качества. Основой такого результата являются четкое планирование последовательно-го назначения различных режимов лечения и возрастающая роль 2-й линии ХТ, которая при условии ее высокой эффективности позволяет достоверно улучшить общую выживаемость (ОВ). Целью нашего обзора является обсуждение новых возможностей лечения больных мКРР на данном этапе.

Выбор 2-й линии ХТ мКРР

Главным принципом выбора химиотерапевтического режима 2-й линии является смена цитостатика: если в 1-й линии применялся оксалиплатин – переходим на иринотекан и, наоборот, если в 1-й линии использовался иринотекан – во 2-й назначается оксалиплатин. Считается, что эффективность современных инфузионных дуплетов (FOLFOX, FOLFIRI) в 1-й линии ХТ существенно не различается, а обе последовательности (вначале FOLFOX, затем FOLFIRI или вначале FOLFIRI, затем FOLFOX) равноэффективны и обеспечивают примерно одинаковую продолжительность жизни [5]. Однако углубленный анализ результатов этого исследования показал, что резекции печени чаще удавалось выполнить при назначении в 1-й линии схемы FOLFOX по сравнению с FOLFIRI (22% vs 9%, $p = 0,02$), что свидетельствует о некоторых преимуществах первого режима [5]. Кроме того, капецитабин (режим XELOX) может заменить инфузию 5-фторурацила в схеме FOLFOX без потери в показателях выживаемости [6–8], что делает проводимую терапию значительно более удобной для пациента (к сожалению, комбинация капецитабина с иринотеканом не является оптимальной, о чем будет сказано ниже). Важно также отметить, что в настоящее время общепринятой практикой является реинтродукция (повторное применение) оксалиплатина, особенно у больных, которые первоначально были к нему чувствительными. Эффективность такого повторного применения в последующих линиях тем выше, чем больше времени прошло после его первого назначения, а максимальный выигрыш в ОВ регистрируется в группе с интервалом более 12 мес от последнего введения оксалиплатина до его реинтродукции [9, 10]. Таким образом, оксалиплатинсодержащий режим представляется наиболее рациональным вариантом выбора терапии 1-й линии.

Как мы уже говорили ранее, после схемы с оксалиплатином во 2-й линии необходимо перейти на иринотекан, однако оптимальным режимом на основе этого цитостатика является только инфузионный FOLFIRI. К сожалению, капецитабин в данной схеме не может эффективно заменить 5-фторурацил: в трех рандомизированных контролируемых исследованиях было показано, что режим XELIRI уступает FOLFIRI по выживаемости без прогрессирования (ВБП) болезни, возможно, из-за большей токсичности (высокая частота диареи 3–4-й степени) [11–13]. Еще одной возможной опцией является назначение иринотекана в монорежиме, однако он также уступает по эффективности и безопасности инфузионному дуплету FOLFIRI [14].

Таким образом, применение оксалиплатинсодержащего режима в 1-й линии и переход на схему FOLFIRI – во 2-й является оптимальным вариантом выбора последовательной терапии для большинства больных с нерезектабельными метастазами (особенно с учетом возможности повторного назначения оксалиплатина в поздних линиях у части пациентов). Поэтому выбор наиболее эффективного таргетного препарата для назначения вместе с комбинацией FOLFIRI во 2-й линии терапии мКРР представляется сегодня чрезвычайно актуальной задачей.

Исследования таргетных препаратов во 2-й линии терапии мКРР

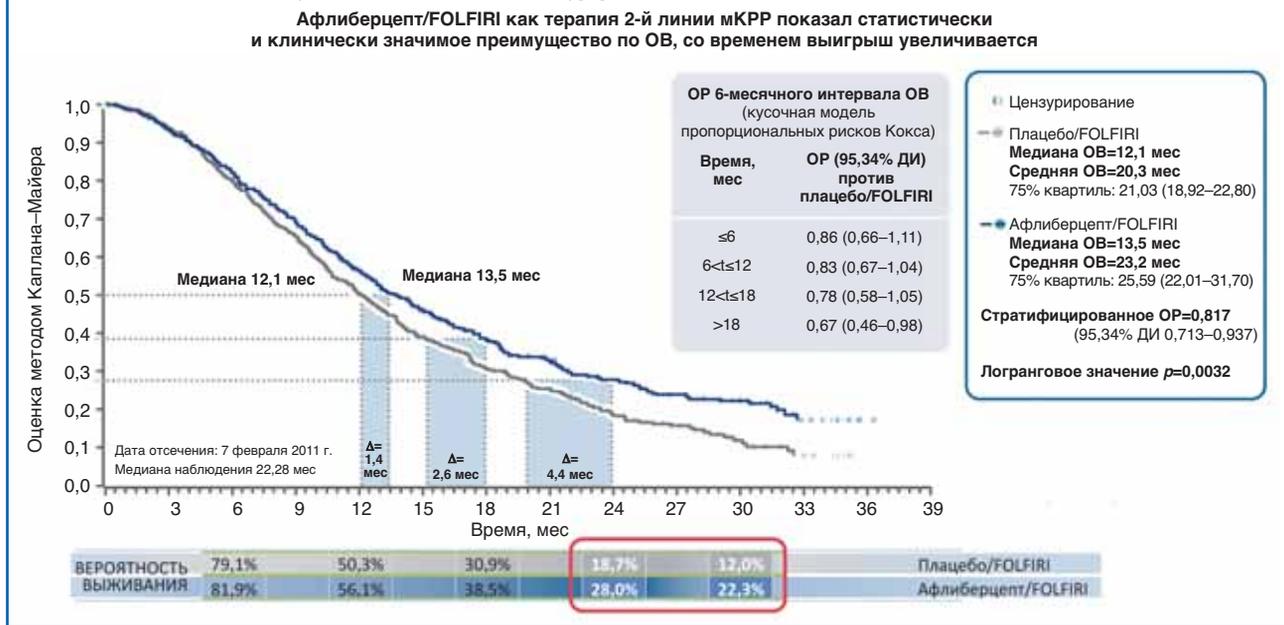
Сравнительно недавно таргетные биологические агенты, такие как бевацизумаб или анти-EGFR моноклональные антитела, были изучены в различных комбинациях во 2-й линии терапии мКРР. К сожалению, добавление анти-EGFR моноклональных антител к иринотекану или FOLFIRI увеличило только ВБП, тогда как достоверного выигрыша в продолжительности жизни отмечено не было (табл. 1) [15].

На предыдущем этапе развития химиотерапевтической науки достоверное увеличение ОВ от включения биологического препарата во 2-й линии было продемонстрировано только в одном рандомизированном исследовании III фазы с бевацизумабом. Базовым режимом ХТ была схема FOLFOX, и оказалось, что добавление бевацизумаба к комбинации FOLFOX во 2-й линии лечения достоверно увеличило все показатели эффективности, включая частоту объективного ответа, ВБП и ОВ больных мКРР [16]. Необходимо отметить, что пациенты, включенные в эту программу, прогрессировали после 1-й линии с фторпиримидинами и иринотеканом и не получали ранее таргетных агентов.

После такого успеха антиангиогенной стратегии во 2-й линии у бевацизумаб-наивных больных и с учетом широкого применения бевацизумаба в 1-й линии терапии мКРР встал вопрос о целесообразности продолжения блокады ангиогенеза после первого прогрессирования болезни. Сначала в двух наблюдательных программах BRiTE и ARIES, а затем и в двух рандомизированных исследованиях III фазы TML (ML18147) и BEVUP была доказана целесообразность продолжения применения антиангиогенного препарата со сменой режима ХТ после первого прогрессирования [15, 17–20]. Выигрыш регистрировался во всех подгруппах пациентов, независимо от наличия или отсутствия мутации KRAS.

Таким образом, проведенные клинические исследования доказали важность блокады ангиогенеза во 2-й линии терапии мКРР. Однако широко используемый для этих целей препарат бевацизумаб представляет собой моноклональное антитело только к одному подтипу молекул сосудистого эндотелиального фактора роста – VEGF-A. Как известно, неоангиогенез является важнейшим свойством злокачественной опухоли и достаточно сложным и многогранным механизмом. В процессе опухолевой прогрессии как сама опухоль, так и ее микроокружение начинают продуцировать другие факторы роста, включая VEGF-B и

Рис. 1. ОВ в исследовании VELOUR (все включенные пациенты, n=1226) [29].



плацентарный фактор роста (PIGF). Такое повышение других проангиогенных факторов параллельно со снижением содержания VEGF-A было неоднократно продемонстрировано в процессе терапии бевацизумабом [21, 22] и может явиться причиной развития резистентности.

Афлиберцепт в комбинации с режимом FOLFIRI во 2-й линии терапии мКРП

Данные о наличии обходных путей активации неоангиогенеза послужили основой для создания с целью его комплексной блокады препарата афлиберцепт, который обладает более универсальным механизмом действия. Афлиберцепт представляет собой рекомбинантный протеин, который состоит из фрагментов экстрацеллюлярных доменов рецепторов VEGFR1 и VEGFR2 (они обеспечивают основные механизмы действия препарата), соединенных с Fc-фрагментом молекулы иммуноглобулина G₁ (эта часть отвечает за фармакокинетику). Благодаря такому уникальному строению афлиберцепт становится настоящей «ловушкой» (VEGF Trap) различных факторов роста и блокирует все изоформы VEGF (VEGF-A и B), а также PIGF, предотвращая их взаимодействие с эндогенными рецепторами. В многочисленных экспериментальных работах и исследованиях I и II фазы афлиберцепт продемонстрировал многообещающие результаты [23–27], после чего было проведено рандомизированное исследование III фазы VELOUR по оценке эффективности добавления афлиберцепта к режиму FOLFIRI во 2-й линии терапии мКРП.

Основной анализ результатов исследования VELOUR

В многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании III фазы VELOUR сравнили режимы FOLFIRI и FOLFIRI + афлиберцепт во 2-й линии терапии больных мКРП. В исследование была включена широкая популяция пациентов с прогрессированием на оксалиплатинсодержащей ХТ (n=1226), 30% из них (n=373) в 1-й линии получали также бевацизумаб. Допускалось наличие факторов абсолютно неблагоприятного прогноза: раннее (до 6 мес) прогрессирование после адьювантной ХТ, раннее (до 3 мес) прогрессирование на 1-й линии ХТ по поводу метастатического заболевания (т.е. химиорефрактерность).

Для общей популяции больных добавление афлиберцепта достоверно увеличило все оцениваемые показатели, включая продолжительность жизни (медианы ОВ 13,50 мес vs 12,06 мес, отношение рисков – ОР 0,817; 95% доверительный интервал – ДИ 0,714–0,935; p=0,0032),

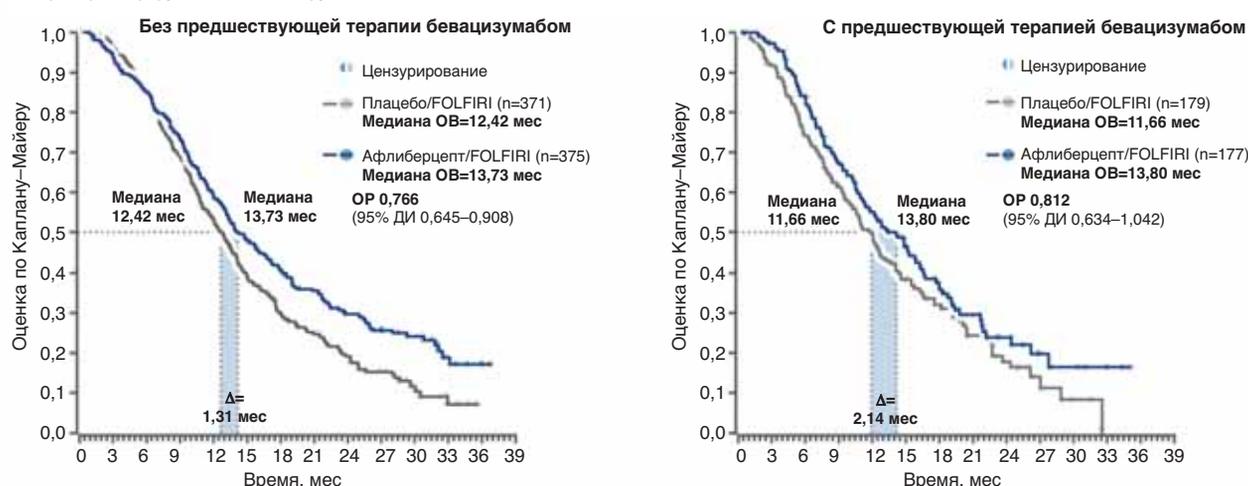
ВБП (медианы ВБП 6,90 мес vs 4,67 мес, ОР 0,758; 95% ДИ 0,661–0,869; p=0,00007) и частоту объективного ответа (19,8% vs 11,1%; p=0,0001) [28, 29]. Важно, что выигрыш в показателях ОВ и ВБП не был достоверно взаимосвязан со статусом ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), локализацией метастазов и предшествующим применением бевацизумаба в 1-й линии лечения: польза от назначения афлиберцепта регистрировалась во всех подгруппах пациентов [29, 30].

Общая частота нежелательных явлений была практически одинаковой и составила 99,2% vs 97,2% для афлиберцепта и контроля соответственно, однако побочные эффекты 3–4-й степени чаще регистрировались в экспериментальной группе (83,5% vs 62,5% в контроле соответственно). Так, 3–4-я степень геморрагий отмечена в 3,0% vs 1,7%, артериальных тромбозов – 1,8% vs 0,5%, венозных тромбозов – 7,9% vs 6,3%. Кроме того, чаще регистрировались диарея (19,3% vs 7,8%), стоматит (13,7% vs 5,0%) и нейтропения (36,7% vs 29,5%). Как и ожидалось, с применением афлиберцепта ассоциировалось такое класс-специфичное нежелательное явление, как гипертензия (19,1% vs 1,5% в контроле), однако в подавляющем большинстве случаев она не превышала 3-й степени, и только у 1 пациента, получавшего афлиберцепт, отмечено развитие гипертензии 4-й степени [29]. Необходимо отметить, что это нежелательное явление регистрировалось на 1–2-м курсах лечения, а затем его частота прогрессивно снижалась, достигая к 5–6-му курсам 3–5%.

Таким образом, афлиберцепт стал первым таргетным препаратом, который при использовании во 2-й линии терапии в комбинации с режимом FOLFIRI достоверно увеличил не только частоту объективного ответа и ВБП, но и ОВ в широкой популяции больных мКРП (рис. 1).

Интересно, что с течением времени различия в ОВ между группами только увеличивались, составив через 18 мес +7,6% (38,5% vs 30,9%), через 24 мес +9,3% (28,0% vs 18,7%) и через 30 мес +10,3% (22,3% vs 12,0%). Как видно из рис. 1, этот эффект реализовывался уже после достижения медианы ОВ. Анализ последующего лечения больных (любая терапия после выхода из протокола) не выявил каких-либо различий по этому показателю между сравниваемыми группами. Вероятно, этот увеличивающийся разрыв связан со стойким антиангиогенным эффектом афлиберцепта и является результатом комплексного механизма действия препарата. Таким образом, существует определенная популяция пациентов, которые имеют долгосрочный выигрыш от назначения комбинации афлиберцепт + FOLFIRI во 2-й линии лечения мКРП.

Рис. 2. Анализ ОВ в зависимости от предшествующего применения бевацизумаба (исключены пациенты с быстрым прогрессированием после адъювантной ХТ): выигрыш регистрируется в обеих подгруппах.



Применение афлиберцепта увеличило ОВ в обеих подгруппах; выигрыш у больных с предшествующей терапией бевацизумабом достиг 2,14 мес (снижение риска смерти на 18,8%)

Van Cutsem E et al. Eur J Cancer 2013; 49 (Suppl. 2): Abstract 2260.

Дополнительный анализ результатов исследования VELOUR для выявления больных, которые будут иметь максимальный выигрыш от терапии афлиберцептом

Как мы уже говорили ранее, VELOUR охватывал широкую гетерогенную популяцию пациентов. Как показал не прямой сравнительный анализ, в отличие от исследования с афлиберцептом в подавляющее большинство других программ по изучению таргетных препаратов во 2-й линии терапии мКРП не включалась группа абсолютно неблагоприятного прогноза. Так, прогрессирование в течение 6 мес после окончания адъювантной терапии по схеме FOLFOX было критерием исключения для протоколов ECOG 3200 (FOLFOX ± бевацизумаб), 181 (FOLFIRI ± панитумумаб), TML или ML 18407 (перекрестная ХТ ± продолжение бевацизумаба), PICCOLO (иринотекан ± панитумумаб), EPIC (иринотекан + цетуксимаб) и RAISE (FOLFIRI ± рамцириумаб), а ВВП на 1-й линии менее 3 мес была критерием исключения для исследования TML.

Для дополнительного анализа эффективности афлиберцепта в сопоставимой по качественным характеристикам с другими исследованиями популяции были ис-

ключены 124 пациента с рефрактерным опухолями (быстрое прогрессирование на фоне проведения/в течение 6 мес после окончания адъювантной терапии). В оставшейся группе (n=1102) выигрыш от афлиберцепта во 2-й линии оказался даже несколько большим: прибавка в медиане ОВ составила 1,87 мес (ОР 0,78; 95% ДИ 0,68–0,90). Этот позитивный эффект не зависел от предшествующей антиангиогенной терапии (рис. 2): у больных, которые получали бевацизумаб в 1-й линии лечения мКРП, добавление афлиберцепта во 2-й линии обеспечило абсолютную прибавку в медиане ОВ 2,14 мес (ОР 0,81; 95% ДИ 0,63–1,04), что является весьма впечатляющим результатом [31].

Чрезвычайно важным является также тот факт, что эффективность афлиберцепта не зависела от времени до прогрессирования на 1-й линии терапии. Напротив, у больных оксалиплатинорезистентной подгруппы (с прогрессированием в срок менее 3 мес от начала оксалиплатина) добавление афлиберцепта к режиму FOLFIRI во 2-й линии обеспечило снижение риска смерти на 30% (медианы ОВ 11,86 мес vs 9,76 мес, ОР 0,70; 95% ДИ 0,45–1,09) [31].

Как мы уже говорили ранее, определенная часть больных мКРП имела стойкий длительный выигрыш в ОВ от назначения афлиберцепта. Для того чтобы выявить эту

Таблица 2. Дополнительный анализ в исследовании VELOUR

Прогностические факторы	ОР (95,34% ДИ)	p
Терапия: афлиберцепт/FOLFIRI или плацебо/FOLFIRI	0,817 (0,713–0,936)	0,0032
ECOG 1 или 0	1,683 (1,465–1,935)	<0,0001
ECOG 2 или 0	3,625 (2,395–5,486)	<0,0001
Предшествующая терапия бевацизумабом (да или нет)	1,165 (1,003–1,353)	0,0425
Возраст ≥65 или <65 лет	1,179 (1,020–1,363)	0,0233
Гипертензия в анамнезе (да или нет)	0,785 (0,682–0,904)	0,0007
Количество органов с метастазами (>1 или 0–1)	1,446 (1,258–1,663)	<0,0001

Таблица 3. Подгруппа «максимальной эффективности» в исследовании VELOUR: ОВ

	Медиана ОВ, мес (95% ДИ)	Медиана ОВ, мес (95% ДИ)	Сравнение, разность медиан
	Плацебо + FOLFIRI (n=614)	Афлиберцепт + FOLFIRI (n=612)	
Пациенты с максимальной эффективностью			
Всего	13,11 (11,70–14,19)	16,23 (14,49–18,14)	3,12
Без предшествующей терапии бевацизумабом	13,54 (11,70–14,72)	16,85 (14,29–18,76)	3,31
С предшествующей терапией бевацизумабом	12,29 (10,32–14,26)	15,47 (13,80–18,79)	3,18

популяцию, был проведен подробный подгрупповой однокфакторный и многофакторный анализ результатов исследования VELOUR. Учитывалось влияние целого ряда ключевых факторов, таких как:

- интервал до наступления рецидива заболевания после проведенной адьювантной ХТ;
- время до прогрессирования болезни на 1-й линии лечения;
- предшествующее применение бевацизумаба;
- статус ECOG;
- количество пораженных органов и систем.

Результаты представлены в табл. 2.

По результатам проведенного многофакторного анализа подгруппу «максимальной эффективности» или «максимального ответа на афлиберцепт» составили пациенты со статусом ECOG 0 при любом количестве зон метастазирования или с ECOG 1 и 1 зоной (органом) метастазирования (за исключением случаев с ранним рецидивом во время/после окончания адьювантной ХТ) [32]. Анализ подгруппы «максимальной эффективности» показал, что добавление афлиберцепта достоверно повысило все показатели выживаемости, увеличив медиану ОВ более чем на 3 мес. Медианы ОВ составили 16,2 мес для афлиберцепта vs 13,1 мес в контроле (ОР 0,73; 95% ДИ 0,61–0,86); медианы ВВП – 7,2 мес vs 4,8 мес (ОР 0,68; 95% ДИ 0,57–0,86), частота объективного ответа возросла более чем в 2 раза (24% vs 11%). Как и при предыдущих анализах, так и для подгруппы с «максимальной эффективностью» выигрыш в ОВ не зависел от предшествующего применения бевацизумаба (табл. 3).

Таким образом, в подгруппе «максимальной эффективности» назначение афлиберцепта в комбинации со схемой FOLFIRI во 2-й линии лечения мКРР обеспечило впечатляющую медиану ОВ 16,2 мес, а в подгруппе без предшествующей терапии бевацизумабом медиана ОВ достигла 16,85 мес [32]!

Заключение

Таким образом, в арсенале биологических таргетных агентов для лечения мКРР появился новый высокоэффективный антиангиогенный препарат афлиберцепт, который представляет собой «ловушку» различных факторов роста и обладает комплексным механизмом действия, так как блокирует все изоформы VEGF (VEGF-A и B), а также PlGF.

В рандомизированном исследовании III фазы VELOUR на широкой популяции пациентов было показано, что добавление афлиберцепта к комбинации FOLFIRI во 2-й линии терапии мКРР достоверно увеличивает все показатели эффективности, включая продолжительность жизни, ВВП и частоту объективного ответа. Дополнительный анализ результатов этого исследования позволил выделить подгруппу больных, которые будут иметь максимальный выигрыш от терапии афлиберцептом (так называемая подгруппа «максимальной эффективности»). Это пациенты со статусом ECOG 0 при любом количестве метастатических зон и со статусом ECOG 1 и одним пораженным органом или системой (анализ проводился после исключения больных с прогрессированием на адьювантной ХТ в анамнезе). Польза от назначения афлиберцепта в отношении увеличения ОВ не зависела от особенностей течения заболевания (более или менее агрессивное) и регистрировалась при ВВП на 1-й линии терапии 9 мес и более и менее 9 мес. Выигрыш в ОВ распространялся в том числе на подгруппу с предшествующей терапией бевацизумабом, также независимо от ВВП на 1-й линии терапии.

В завершение нашего обзора необходимо отметить, что ХТ мКРР прошла долгий путь от эмпирического назначения тех или иных препаратов и комбинаций до создания стройной концепции длительного лечения «continuum of care», которая заменила отдельные короткие линии. Блокада ангиогенеза является важнейшей составляющей этой концепции и должна быть обязательным компонентом как минимум одной (а то и двух) линий лечения.

Литература/References

1. Adams RA, Meade AM, Seymour MT et al. Intermittent versus continuous oxaliplatin and fluoropyrimidine combination chemotherapy for first-line treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet Oncol* 2011; 12 (7): 642–53.
2. Maughan TS, Adams RA, Smith CG et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet* 2011; 377 (9783): 2103–14.
3. Tveit K, Guren T, Glimelius B et al. Randomized phase III study of 5-fluorouracil/folinic acid/oxaliplatin given continuously or intermittently with or without cetuximab, as first-line therapy of metastatic colorectal cancer: the NORDIC VII study (NCT0014314), by the Nordic Colorectal Cancer Biomodulation Group. *J Clin Oncol* 2011; 29 (Suppl. 4): abstract 365.
4. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E et al. Bevacizumab (Bev) in combination with XELOX or FOLFOX4: efficacy results from XELOX-1/NO16966, a randomized phase III trial in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer (MCR). 2007 GI Cancers Symposium, abstr. 238.
5. Tournigand C, André T, Achille E et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004; 22 (2): 229–37.
6. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: A randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2012–9.
7. Cassidy J, Clarke S, Diaz-Rubio E et al. XELOX vs FOLFOX-4 as first-line therapy for metastatic colorectal cancer: NO16966 updated results. *Br J Cancer* 2011; 105 (1): 58–64.
8. Grotbey A. A comparison of XELOX with FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer. *Nat Clin Pract Oncol* 2009; 6 (1): 10–1.
9. De Gramont A, Chibaudel B, Bourges O et al. Definition of oxaliplatin sensitivity in patients with advanced colorectal cancer previously treated with oxaliplatin-based therapy. *J Clin Oncol* 2009; 27 (15 Suppl): 4024.
10. De Gramont A, Buyse M, Abrabantes JC et al. Reintroduction of oxaliplatin is associated with improved survival in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3224–9.
11. Jordan K, Kellner O, Kegel T et al. Phase II trial of capecitabine/irinotecan and capecitabine/oxaliplatin in advanced gastrointestinal cancers. *Clin Colorectal Cancer* 2004; 4 (1): 46–50.
12. Kobner CH, De Greve J, Hartmann JT et al. Irinotecan combined with infusional 5-fluorouracil/folinic acid or capecitabine plus celecoxib or placebo in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer. EORTC study 40015. *Ann Oncol* 2008; 19: 920–6.
13. Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4779–86.
14. Seymour MT, Maughan TS, Ledermann JA et al. Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 143–52.
15. Gill S, Dowden S, Colwell B et al. Navigating later lines of treatment for advanced colorectal cancer – optimizing targeted biological therapies to improve outcomes. *Cancer Treat Rev* 2014; 40: 1171–81.
16. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: Results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007; 25 (12): 1539–44.
17. Grotbey A, Sugrue MM, Purdie DM et al. Bevacizumab beyond first progression is associated with prolonged overall survival in metastatic colorectal cancer: Results from a large observational cohort study (BRiTE). *J Clin Oncol* 2008; 26: 5326–34.
18. Cobn AL, Bekaii-Saab T, Bendell JC et al. Clinical outcomes in bevacizumab (BV)-treated patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Results from ARIES observational cohort study (OCS) and confirmation of BRiTE data on BV beyond progression (BBP). *J Clin Oncol* 2010; 28 (15 Suppl): 3596.

19. Arnold D, Andre T, Bennouna J et al. Bevacizumab plus chemotherapy continued beyond first progression in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with bevacizumab plus chemotherapy: results of randomized phase III intergroup study. *J Clin Oncol* 2012; 30 (15 Suppl.): abstr. CRA 3503.
20. Masi G et al. *Ann Oncol* 2012; 23 (Suppl. 9): abstr. LBA17.
21. Kopetz S, Hoff PM, Morris JS et al. Phase II trial of infusional fluorouracil, irinotecan, and bevacizumab for metastatic colorectal cancer: efficacy and circulating angiogenic biomarkers associated with therapeutic resistance. *J Clin Oncol* 2010; 28 (3): 453–9.
22. Loupakis F, Cremolini C, Fioravanti A et al. Pharmacodynamic and pharmacogenetic angiogenesis-related markers of first-line FOLFOXIRI plus bevacizumab schedule in metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2011; 104 (8): 1262–9.
23. Holash J, Davis S, Papadopoulos N et al. VEGF-Trap: A VEGF blocker with potent antitumor effects. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002; 99 (17): 11393–8.
24. Kim ES, Serur A, Huang J et al. Potent VEGF blockade causes regression of coopted vessels in a model of neuroblastoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002; 99: 11399–404.
25. Limentani S, Just R, Purdham A et al. A phase I dose escalation and pharmacokinetic (PK) study of intravenous (iv) aflibercept (VEGF Trap) plus FOLFOX4 in patients (pts) with advanced solid tumors: Preliminary results. *J Clin Oncol* 2008; 26 (Suppl.; abstr. 3556): 167s.
26. Rixe O, Verslype C, Khayat D et al. A phase I dose escalation (DE) and pharmacokinetics (PK) study of intravenous aflibercept (VEGF Trap) plus irinotecan, 5-fluorouracil, and leucovorin (I-LV5FU2) in patients with advanced solid tumors (STs). *J Clin Oncol* 2008; 26 (Suppl.; abstr. 3557): 167s.
27. Verslype C, Spano C, van Cutsem E et al. Validation of the selected dose of aflibercept (VEGF Trap) plus irinotecan, 5-fluorouracil, and leucovorin (I-LV5FU2) in a phase I clinical trial of patients (pts) with advanced solid tumors (STs): Preliminary results. *J Clin Oncol* 2008; 26 (Suppl.; abstr. 14540): 631s.
28. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R et al. Intravenous (IV) aflibercept versus placebo in combination with irinotecan/5-FU (FOLFIRI) for second-line treatment of metastatic colorectal cancer (MCR): results of a multinational phase III trial (EFC10262-VELOUR). *Ann Oncol* 2011; 22 (Suppl. 5): v10–v18.
29. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3499–506.
30. Tabernero J, van Cutsem E, Lakomy R et al. Aflibercept versus placebo in combination with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan in the treatment of previously treated metastatic colorectal cancer: prespecified subgroup analyses from the VELOUR trial. *Eur J Cancer* 2014; 50: 320–31.
31. Van Cutsem E, Joulain F, Hoff PM et al. Aflibercept plus FOLFIRI versus placebo plus FOLFIRI in second-line metastatic colorectal cancer: a post Hoc analysis of survival from the phase III VELOUR study subsequent to exclusion of patients who had recurrence during or within 6 months of completing adjuvant oxaliplatin-based therapy. *Targ. Oncol*. Published online 26 dec 2015; doi:10.1007/s11523-015-0402-9.
32. Chau I, Joulain F, Iqbal SU, Bridgewater J. A VELOUR post hoc subset analysis: prognostic groups and treatment outcomes in patients with metastatic colorectal cancer treated with aflibercept and FOLFIRI. *BMC Cancer* 2014; 14: 605. doi: 10.1186/1471-2407-14-605.

Сведения об авторах

Артамонова Елена Владимировна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния изучения новых противоопухолевых лекарств ФГБУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина.

E-mail: artamonovae@mail.ru

Манзюк Людмила Валентиновна – д-р мед. наук, проф., рук. отд-ния амбулаторной химиотерапии ФГБУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина