

35. Штефан А. Ю. Химиолучевое лечение злокачественных глиом головного мозга с применением тенипозиды: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Уфа, 2007.
36. Balzarotti M., Ciusani E., Calatozzolo C. et al. // *Oncol. Res.* — 2004. — Vol. 14, N 7—8. — P. 325—330.
37. Balana C., Ramirez J. L., Taron M. et al. // *Clin. Cancer Res.* — 2003. — Vol. 9, N 4. — P. 1461—1468.
38. Balana C., Lopez-Pousa A., Berrocal A. et al. // *J. Neurooncol.* — 2004. — Vol. 70, N 3. — P. 359—369.
39. Brandes A. A., Basso U., Reni M. et al. // *J. Clin. Oncol.* — 2004. — Vol. 22, N 9. — P. 1598—1604.
40. Silvani A., Eoli M., Salmaggi A. et al. // *J. Neurooncol.* — 2004. — Vol. 66, N 1—2. — P. 203—208.
41. Chua A. L., Rosenthal M. A., Wong S. S. et al. // *Neuro-Oncology.* — 2004. — Vol. 6, N 1. — P. 38—43.
42. Glas M., Koch H., Hirschmann B. et al. // *Oncology.* — 2007. — Vol. 72, N 5—6. — P. 302—307.
43. Gruber M. L., Buster W. P. // *Am. J. Clin. Oncol.* — 2004. — Vol. 27, N 1. — P. 33—38.
44. Fountzilias G., Karkavelas G., Kalogera-Fountzila A. et al. // *Anticancer Res.* — 2006. — Vol. 26, N 6. — P. 4675—4686.
45. Newland E. S., Foster T., Zaknoen S. // *Br. J. Cancer.* — 2003. — Vol. 89. — P. 248—251.
46. Herrlinger U., Rieger J., Koch D. et al. // *J. Clin. Oncol.* — 2006. — Vol. 24, N 4. — P. 412—417.
47. Baumann F., Bjeljac M., Kollias S. S. et al. // *J. Neurooncol.* — 2004. — Vol. 67, N 1—2. — P. 191—200.
48. Riva M., Imbesi F., Beghi E. et al. // *Anticancer Res.* — 2007. — Vol. 27, N 2. — P. 1067—1071.
49. Kesari S., Schiff D., Henson J. W. et al. // *Neuro-Oncology.* — 2008. — Vol. 10, N 3. — P. 300—308.
50. Groves M. D., Puduvalli V. K., Chang S. M. et al. // *J. Neurooncol.* — 2007. — Vol. 81, N 3. — P. 271—277.
51. Groves M.J. D., Puduvalli V. K., Conrad C. A. et al. // *J. Neurooncol.* — 2006. — Vol. 80, N 1. — P. 83—90.
52. Grossman S. A., Ye X., Piantadosi S. et al. // *Clin. Cancer Res.* — 2010. — Vol. 16, N 8. — P. 2443—2449.
53. Newlands E. S., Stevens M. F. G., Wedge S. R. et al. // *Cancer Treat. Rev.* — 1997. — Vol. 23. — P. 35—61.
54. Tolcher A. W., Gerson S. L., Denis L. et al. // *Br. J. Cancer.* — 2003. — Vol. 23. — P. 1004—1011.
55. Wong S., Rosenthal M. A., Dowling A. et al. // *J. Clin. Neurosci.* — 2006. — Vol. 13, N 1. — P. 18—22.
56. Wick A., Felsberg J., Steinbach J. P. et al. // *J. Clin. Oncol.* — 2007. — Vol. 25, N 22. — P. 3357—3361.
57. D'Amico A., Gabbani M., Dall'oglio S. et al. // *J. Clin. Oncol.* — 2006. — Vol. 24 (suppl.). — P. 75s. — Abstr. 1572.
58. Brandes A. A., Tosoni A., Cavallo G. et al. // *Br. J. Cancer.* — 2006. — Vol. 95. — P. 1155—1160.
59. Neyns B., Chaskis C., Joosens E. et al. // *Cancer Invest.* — 2008. — Vol. 26. — P. 269—277.
60. Strik H. M., Buhk J. H., Bock C. et al. // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* — 2008. — Abstr. 13016.
61. Jauch T., Hau P., Bogdahn U. et al. // *J. Clin. Oncol.* — 2007. — Vol. 25 (suppl.). — P. 83s. — Abstr. 2034.
62. Perry J. R., Belanger K., Mason W. P. et al. // *J. Clin. Oncol.* — 2010. — Vol. 28, N 12. — P. 2051—2057.
63. Kong D. S., Lee J. I., Kim J. H. et al. // *Neuro-Oncology.* — 2010. — Vol. 12, N 3. — P. 289—296.
64. D'Agostino G., Balducci M., Anile C. et al. // *J. Clin. Oncol.* — 2007. — Vol. 25 (suppl.). — P. 83s. — Abstr. 2035.

Поступила 20.08.11

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616.345-006.6-085:277.3-036.8-07

М. Ю. Федянин, А. А. Трякин, С. А. Тюляндин

МАРКЕРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ БЕВАЦИЗУМАБОМ У БОЛЬНЫХ ДИССЕМНИРОВАННЫМ РАКОМ ТОЛСТОЙ КИШКИ

Российский онкологический научный центр (дир. — акад. РАН М. И. Давыдов) им. Н. Н. Блохина, Москва

Данный обзор представляет результаты исследований, посвященных поиску клинических, инструментальных и молекулярных факторов прогноза эффективности бевацизумаба у пациентов преимущественно при диссеминированном раке толстой кишки.

Среди препаратов с ангиогенным механизмом действия доказанную активность при колоректальном раке демонстрирует лишь бевацизумаб. Однако в процессе лечения развивается резистентность опухоли, а ряд опухолей, по-видимому, первично не чувствительны к бевацизумабу.

Ключевые слова: рак толстой кишки, ангиогенез, бевацизумаб, маркеры эффективности терапии

MARKERS FOR THE EFFICIENCY OF BEVACIZUMAB THERAPY IN PATIENTS WITH DISSEMINATED COLON CARCINOMA

М. Yu. Fedyanin, Tryakin A. A., Tyulyandin S. A.

N.N. Blokhin Russian Cancer Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Among the drugs with angiogenic mechanism of action, only bevacizumab demonstrates proved activity against colorectal cancer. However, tumor resistance develops during its treatment and a number of tumors seem to be primarily susceptible to bevacizumab. This review gives the results of investigations for finding the clinical, instrumental, and molecular factors predicting the efficacy of bevacizumab in patients mainly with disseminated colon carcinoma.

Key words: colon carcinoma, bevacizumab, markers of therapy efficiency

Ангиогенез является одним из основных условий опухолевого роста и метастазирования. Воздействие на молекулярный путь сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) об-

Для корреспонденции: Федянин М. Ю. — канд. мед. наук, врач-онколог отделения клинической фармакологии и химиотерапии; 115478, Москва, Каширское ш., 24

ладает значительным терапевтическим потенциалом при лечении злокачественных опухолей. В настоящее время одобрены к применению три таргетных препарата, воздействующих на ангиогенез: бевацизумаб, сунитиниб и сорафениб. Доказанную активность при колоректальном раке демонстрирует лишь бевацизумаб. Его добавление к химиотерапии (ХТ) приводит к

Таблица 1

Эффективность бевацизумаба в 1-й и 2-й линии терапии больных мКРР. Данные рандомизированных исследований и программ расширенного доступа

| Исследование | Сравниваемые режимы ХТ | Число больных | Объективный ответ | Медиана времени до прогрессирования, мес | Медиана продолжительности жизни, мес |
|---|------------------------|---------------|-------------------|--|--------------------------------------|
| <i>Схемы с 5-фторурацилом</i> | | | | | |
| Kabbinavar [4] | FL | 104 | 17* | 5,2* | 13,8* |
| | FL + bev (5 мг/кг) | | 40 | 9,0 | 21,5 |
| | FL + bev (10 мг/кг) | | 24 | 7,2 | 16,1 |
| Kabbinavar [5] | FL | 209 | 15,2* | 5,5* | 12,9* |
| | FL + bev | | 20,6 | 9,2 | 16,6 |
| <i>Оксалиплатинсодержащие схемы</i> | | | | | |
| TREE-1/TREE-2 [6] | mFOLFOX6 | 147 | 41 | 8,7 | 19,2 |
| | OxFL | | 20 | 6,9 | 17,9 |
| | CapOx | | 27 | 5,9 | 17,2 |
| | mFOLFOX6 + bev | 214 | 52 | 9,9 | 26,1 |
| | OxFL + bev | | 39 | 8,3 | 20,4 |
| | CapOx + bev | | 46 | 10,3 | 24,6 |
| E3200 [7] | FOLFOX4 + bev | 829 | 21,8* | 7,2* | 12,9* |
| | FOLFOX4 + placebo | | 9,2 | 4,8 | 10,8 |
| | bev | | 3 | 2,7 | 10,2 |
| NO16966 [8] | CapOx + bev | 1401 | — | 7,4* | 21,3 |
| | FOLFOX + bev | | — | 9,3 | |
| | CapOx + placebo | | — | 8,6 | 19,9 |
| | FOLFOX + placebo | | — | 9,4 | |
| <i>Иринотекансодержащие схемы</i> | | | | | |
| AVF 2107 [9] | IFL | 813 | 34,8 | 6,2 | 15,6* |
| | IFL + bev | | 44,8 | 10,6 | 20,3 |
| BICC-C [10] | FOLFIRI | 330 | 47,2 | 7,6 | 23,1 |
| | IFL | | 43,3 | 5,9 | 18,9 |
| | CapIRI | | 38,6 | 5,8 | 17,6 |
| | FOLFIRI + bev | 117 | 57,9 | 11,2 | Не достигнута |
| | IFL + bev | | 53,3 | 8,3 | 18,2* |
| AIO 0604 [11] | CapOx + bev | 247 | 53 | 10,4 | 26,7 |
| | CapIri + иум | | 55 | 12,1 | Не достигнута |
| <i>Нерандомизированные исследования</i> | | | | | |
| BrTE [12] | 1-я линия + bev | 1953 | — | 9,9 | 25,1 |
| BEAT [13] | 1-я линия + bev | 1914 | — | 10,8 | 22,7 |

*Статистически значимый эффект.

увеличению времени до прогрессирования у больных с распространенным раком толстой кишки (табл. 1). Тем не менее рано или поздно развивается резистентность опухоли к проводимому лечению, а ряд опухолей, по-видимому, первично не чувствительны к бевацизумабу. Доступные клинические признаки не позволяют предсказать, у кого из пациентов разовьется резистентность к препарату [1]. В настоящее время активно ведется поиск клинических, инструментальных и молекулярных факторов, которые можно было бы использовать в клинической практике для выделения группы больных, которым антиангиогенные препараты принесут наибольшую пользу. В настоящем обзоре представлены результаты исследований, посвященных поиску таких маркеров для бевацизумаба, преимущественно при диссеминированном раке толстой кишки.

Клинические факторы

В ряде исследований показано, что эффективность применения бевацизумаба у больных со злокачественными опухолями не зависит от таких факторов, как пол, возраст, раса. Поэтому исследователи сконцентрировались на поиске тех клинических факторов, по которым можно судить об ответе на бевацизумаб вскоре после начала его применения.

Объективный ответ и выживаемость

Достижение объективного ответа в виде уменьшения размера опухолевых очагов не прогнозируют отдаленные результаты у больных метастатическим раком толстой кишки (мКРР) [1, 2]. Так, в исследовании NO16966 сообщается об увеличении времени до прогрессирования в группе больных, получавших бевацизумаб, но при этом частота объективных ответов не отличалась от таковой в контрольной группе (см. табл. 1). С другой стороны, в исследовании по применению бевацизумаба в сочетании с капецитабином во 2-й линии терапии диссеминированного рака молочной железы наблюдалась обратная ситуация — повышенные частоты общего ответа без увеличения времени до прогрессирования [3]. Это свидетельствует о необходимости внедрения дополнительных методов рентгенологической оценки ответа на антиангиогенную терапию.

Новые инструментальные методы оценки эффективности антиангиогенной терапии

Низкая корреляция между объективным ответом и показателями выживаемости при терапии бевацизумабом может быть связана с механизмом действия антиангиогенных препаратов на сосудистую сеть опухоли, что не ассоциируется с уменьшением

размера опухоли. Интересны в связи с этим результаты нерандомизированного исследования оценки результатов компьютерной томографии (КТ) после применения комбинации бевацизумаба с ХТ у больных метастатическим раком толстой кишки. Выявлено, что применение других критериев описания результатов КТ (общее ослабление сигнала, определение границы опухоли и ткани печени, наличие контрастного ободка по периферии очага) в большей степени коррелирует с общей выживаемостью и лечебным патоморфозом, чем критерии RECIST [2]. Другими методами оценки эффективности терапии бевацизумабом являются магнитно-резонансная томография (МРТ) с динамическим контрастным усилением — для оценки состояния перфузии в опухолевой ткани и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) — для оценки метаболической активности опухоли и гипоксии. Эффективность последнего метода была оценена в двух небольших пилотных исследованиях: в одном было 19 больных с глиомой головного мозга, в другом 35 больных с распространенными опухолями билиарной системы [14, 15]. В первом исследовании результаты ПЭТ на 1—2-й и 6-й неделе терапии в большей степени прогнозировали показатели времени до прогрессирования и продолжительность жизни, чем оценка ответа опухоли на лечение с помощью МРТ. В исследовании с опухолями билиарного тракта результаты ПЭТ после двух курсов терапии прогнозировали более низкие показатели времени до прогрессирования ($p = 0,0006$) и общей выживаемости ($p = 0,01$). Но небольшое число больных в исследовании и отсутствие данных о применении ПЭТ у пациентов с диссеминированным раком толстой кишки для оценки эффективности терапии бевацизумабом позволяют рекомендовать пока применение ПЭТ лишь в рамках клинических исследований.

МРТ с динамическим контрастным усилением позволяет определить перемещение контрастного препарата из сосуда в интерстициальное пространство (показатель k_{trans}). Это дает возможность измерить интенсивность перфузии опухолевой ткани и проницаемость сосудов, повышающиеся при воздействии VEGF [16]. В ряде исследований по применению ХТ в комбинации с бевацизумабом у больных раком молочной железы было показано, что изменения данных и других параметров при МРТ с динамическим контрастным усилением не предсказывало эффекта терапии [17—19]. С другой стороны, при предоперационной терапии с бевацизумабом полный патоморфологический эффект наблюдался чаще в группе больных с уменьшением ангиогенного объема опухоли по данным МРТ [20]. Кроме того, при терапии сорафенибом больных диссеминированным раком почки у пациентов с более высоким показателем k_{trans} перед началом терапии отмечалось более длительное время до прогрессирования. Однако эти изменения не коррелировали с продолжительностью жизни [21]. Аналогичных исследований при терапии бевацизумабом найти не удалось. Поэтому применять

МРТ с динамическим контрастным усилением для прогнозирования ответа на терапию бевацизумабом пока невозможно, хотя предварительные данные довольно обнадеживающие.

Артериальная гипертензия

Артериальная гипертензия является наиболее распространенным побочным эффектом терапии бевацизумабом. При этом повышение АД 3—4-й степени наблюдается у 5—18% больных. Связывание VEGF с рецептором VEGF 2-го типа приводит к увеличению продукции оксида азота эндотелиальными клетками, что вызывает местное расширение сосудов и снижение артериального давления (АД) [22]. Кроме того, VEGF вызывает повышение концентрации паракринных вазодилататоров путем передачи сигнала через рецепторы к VEGF 1-го и 2-го типов и корцептор нейтрофилина-1 [23]. Бевацизумаб ингибирует передачу сигнала VEGF на эндотелиальные клетки, что приводит к стремительному повышению АД [23, 24]. Кроме того, при длительном применении бевацизумаба снижается количество капилляров и повышается сопротивляемость сосудов [25]. Была сформулирована гипотеза, что артериальная гипертензия может служить суррогатным маркером активности VEGF и предсказывать антиангиогенный эффект бевацизумаба. Предварительные данные, полученные при обследовании небольшой группы больных раком поджелудочной железы, раком толстой кишки и почечно-клеточным раком, показали, что развитие артериальной гипертензии или повышение частоты приема и количества антигипертензивных препаратов ассоциировано с более высокими показателями времени до прогрессирования и продолжительности жизни. Эти данные были исследованы в ряде ретроспективных анализов. И хотя при раке толстой кишки таких данных нет, при диссеминированном раке молочной железы в рандомизированном исследовании III фазы E2100 (паклитаксел ± бевацизумаб в 1-й линии химиотерапии) группа больных, получавших бевацизумаб, с артериальной гипертензией 3—4-й степени имела достоверно более высокие показатели медианы продолжительности жизни — 38,7 мес против 25,3 мес ($p = 0,002$) [26]. Аналогичные результаты получены при ретроспективном анализе данных исследования III фазы при диссеминированном немелкоклеточном раке легкого (ECOG 4599, паклитаксел и карбоплатин ± бевацизумаб в 1-й линии химиотерапии) — 15,9 мес против 11,5 мес [27]. Данные различия не наблюдались в группе пациентов, получавших плацебо — 10,3 и 10,1 мес соответственно. Такие же результаты были получены и при исследовании эффективности применения комбинации интерферона и бевацизумаба у больных с метастатическим почечно-клеточным раком [28].

В то же время Hurwitz и соавт. провели ретроспективный анализ 6 исследований по применению бевацизумаба у больных раком толстой кишки, раком молочной железы и почечно-клеточным раком. Оказалось, что артериальная гипертензия, индуцированная лечением и возникшая в сроки до 60 дней с начала

Таблица 2

Факторы, принимающие участие в регулировании ангиогенеза

| Ангиогенные факторы | Антиангиогенные факторы |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ● Сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) ● Кислотный и основной фактор роста фибробластов ● Трансформирующий фактор роста α, β ● Фактор роста клеток эндотелия, продуцирующийся тромбоцитами ● Фактор роста гепатоцитов ● Фактор некроза опухоли α ● Эпидермальный фактор роста ● Плацентарный фактор роста ● Тканевой фактор ● Интерлейкин-6, 8 ● Ангиогенин ● Ангиопоэтин-1 ● Циклооксигеназа-2 ● Фактор, ингибирующий миграцию макрофагов ● Оксид азота | <ul style="list-style-type: none"> ● Тромбоспондин-1, 2 ● Эндостатин ● Ангиостатин ● Интерферон α, β ● Интерлейкин-1, 2 ● Фрагмент тромбоцитарного фактора 4 ● Тканевой ингибитор металлопротеиназы-1, 2 ● Металлоэстераза макрофагов человека ● Фрагмент антитромбина III ● Ингибитор роста эндотелия сосудов ● Вазостатин ● Семафорин 3F |

терапии бевацизумабом, предполагала увеличение показателей времени до прогрессирования и продолжительности жизни только в одном исследовании [29].

Таким образом, артериальная гипертензия, индуцированная бевацизумабом, не может являться предиктором эффективности терапии для всех опухолей. Усложняет интерпретацию результатов отсутствие унификации в оценке артериальной гипертензии: какой абсолютный уровень повышения АД или степень по общепринятой шкале common toxicity criteria (СТС) считать значимыми, какая должна быть скорость развития артериальной гипертензии и ее длительность? Кроме того, использование осложнения лечения в качестве предиктора его эффективности имеет свои ограничения. Так, показано, что в группе больных с артериальной гипертензией на фоне терапии бевацизумабом чаще развивались сердечно-сосудистые, цереброваскулярные осложнения и артериальная тромбоэмболия (отношение рисков — ОР 1,89; $p = 0,03$) [24].

В настоящее время доступен ряд суррогатных маркеров, прогнозирующих риск развития артериальной гипертензии при терапии бевацизумабом, которые могут применяться в проспективных исследованиях для отбора пациентов. Так, полиморфизм гена VEGF (VEGF-634 CC и VEGF-1498 TT) ассоциирован с развитием бевацизумабиндуцированной артериальной гипертензии, но не предполагает увеличения продолжительности жизни пациентов при раке молочной железы [26]. Влияние трех гаплотипов WNK1 (регулятор натрий-калиевого транспорта в дистальном отделе нефрона) на активность эндотелиальных клеток еще не полностью определено, однако известно, что они также ассоциированы с бевацизумабиндуцированной артериальной гипертензией ($p = 0,002$) [30].

Молекулярные факторы

Процесс ангиогенеза сложен и многокомпонентен, представляет собой баланс между ангиогенными и антиангиогенными факторами, часть из которых представлена в табл. 2.

Биомаркеры сыворотки крови

Определение количества циркулирующих в крови белков является очень привлекательной концепцией по определению возможной чувствительности пациента к терапии бевацизумабом. Это объясняется доступностью исследуемого материала, относительно низкой стоимостью и простотой методов определения белков в сыворотке крови.

Определение концентрации VEGF в сыворотке крови

В ряде исследований, проведенных в 90-х годах, показано, что уровень VEGF в сыворотке и опухолевой ткани имеет прогностическое значение для больных раком толстой кишки. Чем выше уровень экспрессии VEGF, тем хуже прогноз, причем данная закономерность выявлялась не только у больных раком толстой кишки, но и у пациентов со злокачественными опухолями молочной железы, яичников, головы и шеи. Предполагалось, что уровень VEGF в сыворотке отражает активность VEGF-зависимого ангиогенеза в опухоли и, вероятно, может прогнозировать ответ на терапию бевацизумабом. Однако при анализе четырех исследований III фазы (AVF2107g, E4599, AVAiL, AVOREN) такой зависимости выявлено не было [31].

В 2006 г. Des Guez и соавт. [32] провели метаанализ данных 2050 больных из 18 исследований и определили, что высокий уровень экспрессии VEGF в опухолевой ткани с резецированной опухолью толстой кишки ассоциирован с более коротким временем до прогрессирования (ОР 2,84, 95% ДИ 1,95—4,16; $p < 0,001$). Из анализа осознанно был исключен такой фактор, как уровень VEGF в сыворотке крови, так как известно, что он способен продуцироваться клетками крови (моноцитами, тромбоцитами, гранулоцитами) [33]. В противоположность этим данным Hurwitz и соавт. [34], проведя ретроспективный анализ влияния уровня VEGF в плазме и в опухоли на продолжительность жизни в исследовании AVF 2107, не выявили прогностического значения данных параметров.

Изучался и другой показатель — изменение концентрации VEGF в процессе антиангиогенной терапии. В ряде исследований

показано, что после начала терапии бевацизумабом отмечается выраженное повышение концентрации VEGF в сыворотке [35]. Однако около 98% циркулирующего в крови VEGF связано с антителом к нему [36]. С другой стороны, применение комбинации бевацизумаба с 5-фторурацилом при раке прямой кишки было ассоциировано со снижением концентрации VEGF в плазме [37].

Несмотря на обнаруженные находки и теоретическое обоснование, изменение концентрации VEGF в крови необязательно ассоциировано с эффективностью терапии бевацизумабом. Необходимо провести более тщательный анализ влияния изменения уровня связанного и свободного VEGF в крови в процессе антиангиогенного лечения на эффективность терапии, чтобы доказать предикторное значение данного фактора.

Растворимые рецепторы к VEGF в плазме крови

Одним из путей оценки эффективности применения бевацизумаба может служить изучение факторов, отражающих нормализацию структуры сосудов в опухоли. В опухоли васкуляризация подвержена выраженным изменениям, это связано с высоким уровнем локальной экспрессии проангиогенных факторов, таких как VEGF, ангиопоэтин-2, и снижением экспрессии эндогенных антиангиогенных факторов — тромбоспондина-1 или семафорина 3F [38, 39]. Восстановление баланса про- и антиангиогенных факторов приводит к нормализации васкуляризации в опухоли, что делает ее более чувствительной к химиопрепаратам [40]. Нормализация васкуляризации опухоли продемонстрирована у больных раком прямой кишки, получавших бевацизумаб [34, 41, 42]. Данное явление ассоциировано с изменениями в концентрации растворимого рецептора VEGF-1, который образуется эндотелиальными клетками [43]. Циркулирующие растворимые рецепторы VEGF-1 могут блокировать путь VEGF, создавая ловушку для VEGF и других проангиогенных факторов этого же семейства, таких как PlGF [44, 45]. В исследовании, посвященном определению эффективности добавления бевацизумаба к химиолучевой терапии при раке прямой кишки, определяли концентрацию двух молекул семейства VEGF в сыворотке крови и моче [37]. Исследователи выявили связь между концентрацией растворимого рецептора VEGF-1 в плазме, эффективностью терапии и ее токсичностью. Эти данные показывают, что высокие концентрации растворимого рецептора к VEGF-1 в плазме отражают недостаточную концентрацию VEGF в опухоли и как следствие степень патологической опухолевой васкуляризации будет другой. У таких пациентов реже развиваются побочные реакции, но и эффективность бевацизумаба в комбинации с цитостатиками низкая. Определенные уровни растворимого рецептора VEGF-1 в плазме до начала терапии может дать информацию о необходимости добавления бевацизумаба к терапии. Ранее снижение уровня данного маркера в процессе терапии было ассоциировано со снижением стадии первичной опухоли и более частым развитием токсических реакций при применении бевацизумаба.

Другие биомаркеры сыворотки крови

Изучалось влияние изменения концентрации других белков плазмы крови при раке толстой кишки на эффективность терапии бевацизумабом. Только определение циркулирующей в крови молекулы внутриклеточной адгезии типа 1 (ICAM-1) оказалось предиктором продолжительности жизни у больных с мелкоклеточным раком легкого при терапии бевацизумабом [46] в исследовании III фазы. Но данное наблюдение не было валидировано; кроме того, этот фактор имеет и прогностическое значение для течения болезни. Не найдено четкого биологического объяснения такой взаимосвязи между концентрацией ICAM-1 и эффективностью бевацизумаба.

Циркулирующие в крови эндотелиоциты

Считается, что VEGF-зависимый путь ангиогенеза зависит, в частности, от мобилизации предшественников эндотелиоцитов из костного мозга, которые интегрируются в растущие опухоли и формируют функциональное сосудистое ложе опухоли [47].

Исходя из этого выдвинуто предположение, что повышение уровня циркулирующих эндотелиальных клеток в крови может отражать активность VEGF-зависимого пути ангиогенеза в опухоли и быть биомаркером эффективности бевацизумаба [47]. Это подтверждается результатами небольшого нерандомизированного исследования [48]. Однако известно, что уровень циркулирующих эндотелиальных клеток в крови определяет прогноз заболевания, что значительно снижает предикторную возможность данного фактора. Кроме того, предклинические исследования показывают, что применение цитотоксических препаратов также приводит к увеличению количества циркулирующих эндотелиальных клеток в крови, что ассоциировано с развитием резистентности к проводимой терапии [47]. Поэтому трудно оценивать изменения концентрации клеток в крови до начала и в процессе терапии бевацизумабом.

Тканевые биомаркеры

Влияние наличия мутаций в генах KRAS, BRAF и p53 в опухоли

Доказано, что наличие мутации в гене *KRAS* является предиктором отсутствия эффекта при терапии анти-EGFR антителами при диссеминированном раке толстой кишки. Кроме того, наличие мутаций в генах *KRAS* и *BRAF*, возможно, имеет и прогностическое значение. И если доказано, что наличие мутации в гене *BRAF* ассоциировано с более низкими показателями выживаемости, то связь наличия мутаций в гене *KRAS* с показателями выживаемости неоднозначна.

Данные о значении статуса генов *KRAS* и *BRAF* при терапии антиангиогенными препаратами противоречивы. В рандомизированном исследовании оценки эффективности комбинированной терапии бевацизумабом, митомидином С и капецитабином на 1-й линии ХТ больных диссеминированным раком толстой кишки (исследование MAX) проведено изучение предикторного и прогностического значения аббераций генов *KRAS* и *BRAF*. Мутации *KRAS* и *BRAF* выявлены у 28,8 и 10,6% больных соответственно. Статус гена *KRAS* не имел прогностического значения в отношении времени до прогрессирования и продолжительности жизни (ОР 0,89 и 0,97). Наличие мутации в гене *BRAF* не было ассоциировано с низкими показателями времени до прогрессирования (ОР 0,8), но достоверно прогнозировало более короткую продолжительность жизни (ОР 0,49; $p = 0,001$). При подгрупповом анализе выяснено, что добавление бевацизумаба улучшало показатели времени до прогрессирования у больных независимо от статуса гена *KRAS*, а также у пациентов с диким типом гена *BRAF*. Таким образом, данные факторы не имели предикторного значения для эффективности терапии бевацизумабом. Наличие мутации гена *BRAF* определяет крайне неблагоприятный прогноз течения болезни, добавление бевацизумаба в этой группе больных было неэффективным [48]. При анализе влияния статуса генов *KRAS*, *BRAF* и *p53* на эффективность терапии бевацизумабом в рандомизированном исследовании III фазы совместно с режимом IFL (AVF 2107) статус данных генов не был ассоциирован с ухудшением безрецидивной и общей выживаемости при добавлении бевацизумаба [49].

Уровень VEGF и экспрессия рецепторов к VEGF в опухоли

А. Weickhardt и соавт. [50] на конгрессе ASCO-2011 доложили результаты ретроспективного анализа данных исследования MAX. Было исследовано 268 образцов опухолевой ткани больных диссеминированным раком толстой кишки, которым проводилась терапия или по схеме капецитабин, бевацизумаб ± митомидин С, или капецитабин в монорежиме. Авторы сделали акцент на иммуногистохимическом определении уровня экспрессии в опухоли таких факторов, как VEGF A, B, C, D, рецепторов к VEGF 1-го и 2-го типов. Было показано, что именно пациенты с низкой экспрессией VEGF D более всего выигрывали от добавления бевацизумаба к ХТ (ОР 0,21; 95% ДИ 0,08—0,55 для времени до прогрессирования и ОР 0,35; 95% ДИ 0,13—0,9 для продолжительности жизни). В то же время низкая экспрессия рецептора VEGF-1 ассоциировалась лишь с длительной продолжительностью жизни ($p = 0,01$), но не со временем до

прогрессирования. Если эти результаты будут подтверждены в других исследованиях, то мы можем получить легко определяемый маркер эффективности бевацизумаба.

Влияние микрососудистой плотности, VEGFR-2 и фосфорилированной формы рецептора VEGF-2 в опухоли

За последние 10 лет опубликовано несколько исследований, посвященных взаимосвязи плотности микрососудистого русла, молекул ангиогенеза, со способностью к метастазированию и выживаемостью при солидных опухолях [51, 52]. Наиболее перспективными выглядели такие параметры, как уровень рецептора к VEGF-2, его фосфорилированная форма, плотность микрососудистого русла. В нескольких небольших работах сообщалось о связи между плотностью микрососудистого русла и ответом на терапию бевацизумабом [53]. Однако в ряде других не была подтверждена предикторная значимость вышеупомянутых факторов [52]. В последнее время большое внимание стало уделяться так называемому опухолевому окружению — здоровым тканям, находящимся в непосредственной близости от опухоли. Например, недавние исследования *in vivo* показали, что сосуды окружены большим количеством различных клеток (миелоидной и мезенхимальной природы), способных определять чувствительность к ингибиторам VEGF [54, 55].

Генетические маркеры

Полиморфизм генов VEGF-пути

Одним из возможных факторов, способных прогнозировать эффект терапии бевацизумабом, являются наследственные различия (полиморфизм) генов VEGF-пути. Shneider и соавт. изучили полиморфизм гена *VEGF* и рецептора VEGF-2 у пациенток с диссеминированным раком молочной железы, принимавших участие в исследовании E2100 и получавших терапию паклитакселом с добавлением бевацизумаба или без него. Два варианта гена *VEGF* (*VEGF-2578AA* и *VEGF-1154AA*) статистически значимо были ассоциированы с более высокими показателями продолжительности жизни у пациенток, которые получали бевацизумаб с паклитакселом ($p = 0,02$ и $p = 0,0049$ соответственно) [16]. Однако аналогичного влияния на безрецидивную выживаемость отмечено не было. Эти же варианты гена не имели никакого прогностического значения в группе больных, получавших терапию паклитакселом с плацебо.

В настоящее время пока неизвестно, каким образом объясняется данный эффект. Отмечено, что имеется недостоверное снижение экспрессии VEGF опухолевыми клетками рака молочной железы при полиморфизме гена *VEGF-AA* [16], но только у больных эпителиальным раком яичников полиморфизм *VEGF-2578AA* достоверно ассоциирован с уровнем VEGF в плазме крови [56]. В популяции больных раком молочной железы полиморфизм гена *VEGF-2578AA* встречается у 21%, а *VEGF-1154AA* — у 8% больных [16], при опухолях яичников — у 24 и 8% соответственно [56]. Если эти результаты верны, то получается, что только у небольшой группы больных раком молочной железы следует ожидать эффекта от терапии бевацизумабом.

При раке яичников получены противоречивые результаты: в одном исследовании показано, что наличие полиморфизма *VEGF-2578AA* и *VEGF-1154AA* не предполагает увеличения времени до прогрессирования [56]. Однако в другом нерандомизированном исследовании у больных с рецидивами рака яичников при многофакторном анализе было выявлено, что полиморфизм гена *VEGF-936* (участвует в регуляции уровня VEGF) и 3'-нетранслируемого региона гена нейтрофилина-1 (корцептор к VEGF) прогнозировали время до прогрессирования [57]. Требуется подтверждение данных находок в других исследованиях для исключения прогностического значения этих факторов.

При ретроспективном анализе нерандомизированного исследования также отмечено влияние полиморфизма гена *VEGF* — *VEGF-2578* и *VEGF-1154* на выживаемость больных диссеминированным раком толстой кишки, получавших ХТ по схеме FOLFIRI + бевацизумаб или XELIRI + бевацизумаб [58].

Отмечается значительное различие в эффективности бевацизумаба в зависимости от типа опухоли и химиотерапевтического режима. Требуется оценка влияния данных полиморфизма на эффективность антиангиогенной терапии в проспективных исследованиях с учетом типа опухоли и комбинации ХТ, а также линии терапии. Отмечено, что, хотя полиморфизм гена VEGF предполагает ответ на терапию бевацизумабом при диссеминированном раке молочной железы в 1-й линии [59], данное явление не отмечается у ранее леченных пациенток [60]. Таким образом, изменения в геноме опухолевой клетки, по-видимому, в большей степени определяют чувствительность к бевацизумабу, чем генетические особенности организма пациента [61].

Заключение

Высокая стоимость современной терапии и ее токсичность заставляют искать факторы, позволяющие назначать препараты только тем пациентам, у которых ожидается эффект от терапии. На роль прогнозирующих факторов исследовалось большое число различных клинических и молекулярных признаков. Часть из них в ретроспективных и часто нерандомизированных исследованиях показывала свою эффективность в прогнозировании ответа при добавлении бевацизумаба. Среди наиболее интересных стоит выделить МРТ с динамическим контрастным усилением, некоторые маркеры плазмы крови (VEGF, растворимые рецепторы VEGF), маркеры в опухолевой ткани (VEGF D), артериальную гипертензию. Однако до начала практического применения данных маркеров необходимо их подтверждение в проспективных и рандомизированных исследованиях. Поэтому на сегодняшний день нельзя рекомендовать использовать те или иные факторы для отбора пациентов на терапию бевацизумабом.

ЛИТЕРАТУРА

- Grothey A., Hedrick E. E., Mass R. D. et al. // J. Clin. Oncol. — 2008. — Vol. 26. — P. 183—189.
- Chun Y. S., Vauthey J. N., Boonsirikamschai P. et al. // J. A. M. A. — 2009. — Vol. 302. — P. 2338—2344.
- Miller K. D., Chap L. I., Holmes F. A. et al. // J. Clin. Oncol. — 2005. — Vol. 23. — P. 792—799.
- Kabbinavar F., Hurwitz H. I., Fehrenbacher L. et al. // J. Clin. Oncol. — 2003. — Vol. 21, N 1. — P. 60—65.
- Kabbinavar F. F., Schultz J., McCleod M. et al. // J. Clin. Oncol. — 2005. — Vol. 23, N 16. — P. 3697—3705.
- Hochster H. S., Hart L. L., Ramanathan R. K. et al. // J. Clin. Oncol. — 2006. — Vol. 24, N 18 (suppl.). — P. 148s.
- Giantonio B. J., Catalano P. J., Meropol N. J. et al. // J. Clin. Oncol. — 2007. — Vol. 25, N 12. — P. 1539—1544.
- Saltz L. B., Clarke S., Diaz-Rubio E. et al. // Gastrointestinal cancers symposium. — Orlando, 2007. — Abstr. 238.
- Hurwitz H., Fehrenbacher L., Novotny W. et al. // N. Engl. J. Med. — 2004. — Vol. 350, N 23. — P. 2335—2342.
- Fuchs C. S., Marshall J., Mitchell E. et al. // J. Clin. Oncol. — 2007. — Vol. 25. — P. 4779—4786.
- Reinacher-Schick A. C., Kubicka S., Freier W. et al. // J. Clin. Oncol.: ASCO Annual Meeting Proceedings. — 2008. — Vol. 26, N 15 (suppl.). — Abstr. 4030.
- Van Cutsem E., Rivera F., Berry S. et al. // Ann. Oncol. — 2009. — April 30.
- Grothey A., Sugrue M., Purdie D. M. // J. Clin. Oncol. — 2008. — Vol. 28, N 33. — P. 5326—5334.
- Chen W., Delaloye S., Silverman D. H. et al. // J. Clin. Oncol. — 2007. — Vol. 25. — P. 4714—4721.
- Zhu A. X., Meyerhardt J. A., Blazzkowsky L. S. et al. // Lancet Oncol. — 2010. — Vol. 11. — P. 48—54.
- Zweifel M., Padhani A. R. // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag. — 2010. — Vol. 37 (suppl. 1). — P. S164—S182.
- Baar J., Silverman P., Lyons J. et al. // Clin. Cancer Res. — 2009. — Vol. 15. — P. 3583—3590.
- Thukral A., Thomasson D. M., Chow C. K. et al. // Radiology. — 2007. — Vol. 244. — P. 727—735.
- Wedam S. B., Low J. A., Yang S. X. et al. // J. Clin. Oncol. — 2006. — Vol. 24. — P. 769—777.
- Mrozek E., Lustberg M. B., Knopp D. G. et al. // J. Clin. Oncol. — 2010. — Vol. 28 (suppl.). — Abstr. 604.
- Hahn O. M., Yang C., Medved M. et al. // J. Clin. Oncol. — 2008. — Vol. 26. — P. 4572—4578.
- Facemire C. S., Nixon A. B., Griffiths R. et al. // Hypertension. — 2009. — Vol. 54. — P. 652—658.
- Maitland M. L., Bakris G. L., Black H. R. et al. // J. Natl. Cancer Inst. — 2010. — Vol. 102. — P. 596—604.
- Scappaticci F. A., Skillings J. R., Holden S. N. et al. // J. Natl. Cancer Inst. — 2007. — Vol. 99. — P. 1232—1239.
- Mourad J. J., des Guetz G., Debbabi H., Levy B. I. // Ann. Oncol. — 2008. — Vol. 19. — P. 927—934.
- Swchneider B. P., Wang M., Radovich M. et al. // J. Clin. Oncol. — 2008. — Vol. 26. — P. 4672—4678.
- Dahlberg S. E., Sandler A. B., Brahmer J. R. et al. // J. Clin. Oncol. — 2010. — Vol. 28. — P. 949—954.
- Rini B. I., Halabi S., Rosenberg J. E. et al. // J. Clin. Oncol. — 2010. — Vol. 28. — P. 2137—2143.
- Hurwitz H., Douglas P. S., Middleton J. P. et al. // J. Clin. Oncol. — 2010. — Vol. 28 (suppl.). — Abstr. 3039.
- Frey M. K., Olvera N., Bogomolny F. et al. // J. Clin. Oncol. — 2008. — Vol. 26 (suppl.). — Abstr. 11003.
- Bernaards C., Hegde P., Chen D. et al. // J. Clin. Oncol. — 2010. — Vol. 28 (suppl.). — Abstr. 10519.
- Des Guetz G., Uzzan B., Nicolas P. et al. // Br. J. Cancer. — 2006. — Vol. 94. — P. 1823—1832.
- Vermeulen P. B., Gasparini G., Fox S. B. et al. // Eur. J. Cancer. — 2002. — Vol. 38. — P. 1564—1579.
- Hurwitz H. I., Yi J., Ince W. et al. // Oncologist. — 2009. — Vol. 14. — P. 22—28.
- Baar J., Silverman P., Lyons J. et al. // Clin. Cancer Res. — 2009. — Vol. 15. — P. 3583—3590.
- Lu J. F., Bruno R., Eppler S. et al. // Cancer Chemother. Pharmacol. — 2008. — Vol. 62. — P. 779—786.
- Willett C. G., Duda D. G., di Tomaso E. et al. // J. Clin. Oncol. — 2009. — Vol. 27. — P. 3020—3026.
- Izumi Y., Xu L., di Tomaso E. et al. // Nature. — 2002. — Vol. 416. — P. 279—280.
- Jain R. K. // N. Engl. J. Med. — 2009. — Vol. 360. — P. 2669—2671.
- Jain R. K. // Science. — 2005. — Vol. 307. — P. 58—62.
- Willett C. G., Boucher Y., di Tomaso E. et al. // Nat. Med. — 2004. — Vol. 10. — P. 145—147.
- Willett C. G., Boucher Y., Duda D. G. et al. // J. Clin. Oncol. — 2005. — Vol. 23. — P. 8136—8139.
- Mazzone M., Dettori D., Leite de Oliveira R. et al. // Cell. — 2009. — Vol. 136. — P. 839—851.
- Fischer C., Jonckx B., Mazzone M. et al. // Cell. — 2007. — Vol. 131. — P. 463—475.
- Fischer C., Mazzone M., Jonckx B. et al. // Nat. Rev. Cancer. — 2008. — Vol. 8. — P. 942—956.
- Dowlati A., Gray R., Sandler A. B. et al. // Clin. Cancer Res. — 2008. — Vol. 14. — P. 1407—1412.
- Kerbel R. S. // N. Engl. J. Med. — 2008. — Vol. 358. — P. 2039—2049.
- Price T. J., Yardingham J. E., Lee Chee K. et al. // J. Clin. Oncol. — 2011. — Vol. 29. — P. 2675—2682.
- Ince W. L., Jubb A. M., Holden S. N. et al. // J. Natl. Cancer Inst. — 2005. — Vol. 97. — P. 981—989.
- Weickhardt A. J., Williams D., Lee C. et al. // J. Clin. Oncol. — 2011. — Vol. 29 (suppl.). — Abstr. 3531.
- Hasan J., Byers R., Jayson G. C. // Br. J. Cancer. — 2002. — Vol. 86. — P. 1566—1577.
- Jubb A. M., Hurwitz H. I., Bai W. et al. // J. Clin. Oncol. — 2006. — Vol. 24. — P. 217—227.
- Yang S. X., Steinberg S. M., Nguyen D. et al. // Clin. Cancer Res. — 2008. — Vol. 14. — P. 5893—5899.
- Shojaei F., Wu X., Malik A. K. et al. // Nat. Biotechnol. — 2007. — Vol. 25. — P. 911—920.
- Crawford Y., Kasman I., Yu L. et al. // Cancer Cell. — 2009. — Vol. 15. — P. 21—34.
- Steffensen K. D., Waldstrom M., Branslund I., Jakobsen A. // Gynecol. Oncol. — 2010. — Vol. 117. — P. 109—116.
- Schultheis A. M., Lurje G., Rhodes K. E. et al. // Clin. Cancer Res. — 2008. — Vol. 14. — P. 7554—7563.
- Koutras A., Antonacopoulou A., Fostira F. et al. // J. Clin. Oncol. — 2010. — Vol. 28 (suppl.). — Abstr. 3587.
- Miller K., Wang M., Gralow J. et al. // N. Engl. J. Med. — 2007. — Vol. 357. — P. 2666—2676.
- Miller K. D., Chap L. I., Holmes F. A. et al. // J. Clin. Oncol. — 2005. — Vol. 23. — P. 792—799.
- Jubb A. M., Harris A. L. // Lancet Oncol. — 2010. — Vol. 11. — P. 1172—1183.

Поступила 12.09.11