

E. Van Cutsem (Бельгія), F. Rivera (Іспанія), S. Berr (Канада) і соавт. от имени исследователей First BEAT

Безопасность и эффективность применения бевацизумаба в сочетании с FOLFOX, XELOX, FOLFIRI и фторпиримидинами у больных метастатическим колоректальным раком в 1-й линии терапии: результаты исследования BEAT

Бевацизумаб (Авастин®) представляет собой гуманизованное моноклональное антитело, которое подавляет фактор роста эндотелия сосудов, являющийся основным медиатором ангиогенеза.

В рандомизированных исследованиях у больных метастатическим колоректальным раком (мКРР) бевацизумаб повышал уровень ответа на терапию, общую выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования заболевания (ВБП) при назначении в сочетании со стандартной химиотерапией 5-фторурацилом/лейковорином (5-FU/LV), иринотеканом + 5-FU/LV (IFL) и 5-FU/LV + оксалиплатин (FOLFOX). Кроме того, комбинация бевацизумаба с 5-FU/LV и FOLFOX или комбинацией капецитабина с оксалиплатином (XELOX) приводила к значительному улучшению ВБП по сравнению с применением только химиотерапии.

Большинство неблагоприятных явлений (НЯ), ассоциированных с лечением бевацизумабом (повышение артериального давления, протеинурия и кровотечение), являются легкой и средней степени тяжести и поддаются лечению стандартной терапией. Однако существуют данные о возникновении двух редких, но серьезных типов НЯ при терапии бевацизумабом: артериальных тромбоэмболий и перфораций желудочно-кишечного тракта (ЖКТ); уровень развития серьезных токсических эффектов, связанных с терапией этим препаратом, не превышает 5%.

Целью проведения исследования First BEAT (Bevacizumab Expanded Access Trial) была оценка безопасности и эффективности бевацизумаба в дополнение к стандартной химиотерапии в широкой популяции пациентов с мКРР (например, в контексте общей онкологической практики). В данной статье описывается безопасность и эффективность терапии на основе бевацизумаба примерно у 2 тыс. пациентов; период наблюдения — до 43 мес (в среднем 21,1 мес).

Материалы и методы Популяция пациентов

В данное открытое несравнительное исследование включались пациенты старше 18 лет с гистологически подтвержденным мКРР, которым планировалось проведение стартовой химиотерапии на основе фторпиримидинов. Функциональный статус (ФС) больных, определяемый по шкале Восточной кооперативной онкологической группы (ECOG), не должен был превышать 1 балла; предполагаемая средняя продолжительность жизни была не менее 3 мес. Пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Основными критериями исключения были следующие: ранее проведенная химиотерапия КРР (адьювантная химиотерапия КРР допускалась); хирургическое вмешательство в течение 28 дней с момента начала лечения или хирургическое вмешательство, запланированное в период участия в исследовании; запланированная радиационная терапия основного заболевания (ранее завершенная терапия разрешалась); наличие в анамнезе другого злокачественного новообразования, кроме мКРР. Также из исследования исключались пациенты с неконтролируемой артериальной гипертензией (АГ); клинически значимыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, геморрагическим диатезом или коагулопатией; использующие антикоагулянты или тромболитики в полной дозе; с наличием серьезных незаживающих ран или язв, а также получающие терапию аспирином (>325 мг/сут) или другими лекарственными препаратами, предрасполагающими к развитию изъязвлений ЖКТ.

В протоколе клинического исследования не было представлено формального определения невозможности проведения резекции метастазов у участников, поскольку в соответствии с критериями исключения в исследование не включались пациенты, которым показано хирургическое вмешательство. Это, соответственно, исключало возможность участия пациентов, которым может быть проведена резекция метастазов (например, метастазов в печени).

Терапия

Пациентам, которые отвечали критериям участия в исследовании, назначали бевацизумаб и химиотерапию на основе фторпиримидинов (выбор схемы терапии проводился врачом: монотерапия фторпиримидином или комбинация фторпиримидина с оксалиплатином или иринотеканом). Такая терапия проводилась до момента прогрессирования заболевания. Доза бевацизумаба составляла 5 мг/кг каждые 2 нед (в основе схемы 5-FU) или 7,5 мг/кг каждые 3 нед (в основе схемы капецитабин).

Дозировка бевацизумаба не менялась; в случаях развития серьезных токсических реакций на бевацизумаб введение препарата либо временно прекращалось или отменялось. При развитии перфорации ЖКТ, случаев артериальной тромбоэмболии, геморрагических событий 3-4 степени тяжести, симптоматического тромбоза 4 ст., АГ 4 ст. или протеинурии 4 ст. (нефротический синдром) терапия бевацизумабом прекращалась.

Оценка данных

В начале исследования проводилось изучение медицинского анамнеза пациентов, который включал данные

о наличии АГ, тромбоэмболических и атеросклеротических заболеваний, сахарного диабета, фибрилляции предсердий, язвы ЖКТ, проведение малоинвазивных хирургических операций, постоянной терапии антикоагулянтами или аспирином. В дальнейшем обследование пациентов осуществляли с интервалом в 3 мес.

Степень НЯ определяли по 3-й версии Общих терминологических критериев неблагоприятных явлений Национального института рака США (National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 3.0). Серьезными нежелательными явлениями (СНЯ) считались те, которые приводили к новой/длительной госпитализации, угрожающие жизни, а также медицинские значимые события; их отношение к терапии бевацизумабом определялось исследователем. СНЯ, связанные с терапией бевацизумабом, регистрировались в течение 6 мес после последнего применения препарата в рамках исследования.

Дополнительными критериями эффективности были показатели ОВ (время от первого введения бевацизумаба до смерти), времени до прогрессирования ВДП (время от начала 1-й линии терапии до оцененного исследователем прогрессирования заболевания), ВБП (время от начала 1-й линии терапии до оцененного исследователем прогрессирования заболевания или смерти).

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов, которые получали бевацизумаб в дополнение к химиотерапии (ITT-популяция, n=1914)

Характеристика	Монотерапия (n=300)	FOLFIRI (n=503)	FOLFOX (n=552)	XELOX (n=346)	Все пациенты (n=1914)
Средний возраст, лет	60,5 (23-85)	59 (25-82)	59 (21-85)	60 (20-84)	59 (20-85)
Мужчины/женщины, %	52/48	61/39	60/40	57/43	58/42
ФС по ECOG 0/1, %	58/42	65/35	69/31	64/36	65/34
Локализация первичной опухоли, %:					
– толстый кишечник	61	65	61	60	62
– прямая кишка	28	28	26	26	27
– толстый кишечник и прямая кишка	10	7	13	14	11
Пациенты с резекцией первичной опухоли, n (%)	266 (89)	435 (86)	480 (87)	284 (82)	1657 (87)
– медиана времени с момента первичной резекции, мес	6	7,8	2,9	4,4	4,9
Адьювантная терапия, n (%):					
– химиотерапия, % адьюванта	104 (35)	220 (44)	197 (36)	122 (35)	731 (38)
– радиотерапия, % адьюванта	91	95	93	90	93
– медиана времени с момента проведения адьювантной терапии, мес	37	35	41	41	38
	12	12	13	12	12
Количество метастазов 1/>1, %	67/33	61/39	63/38	59/41	61/39
Ранее проведенная резекция метастазов, %	15	11	16	17	15
Наличие в анамнезе, %:					
– сахарный диабет	10	11	8	12	10
– АГ	37	33	31	33	33
– тромбоэмболические заболевания	1	2	3	3	2
– атеросклеротические заболевания	11	6	4	5	6
– язвы ЖКТ	4	6	5	7	6
Прием препаратов на момент включения в исследование:					
– антигипертензивные препараты	30	31	29	32	29
– НПВП (в том числе аспирин в полных дозах)	8	8	9	13	9
– антиагреганты/антикоагулянты (в том числе аспирин в низких дозах)	9	13	8	11	10

Примечания: FOLFIRI – 5-фторурацил/лейковорин + иринотекан; FOLFOX – 5-фторурацил/лейковорин + оксалиплатин; XELOX – капецитабин + оксалиплатин.

Таблица 2. Частота нежелательных явлений 3 и 4 степени тяжести или серьезных нежелательных явлений, ассоциируемых с терапией бевацизумабом, назначаемой в дополнение к химиотерапии (ITT-популяция, n=1914)

Событие	Суммарно (n=1914)	Монотерапия (n=300)	FOLFIRI (n=503)	FOLFOX (n=552)	XELOX (n=346)
АГ, n (%)	101 (5)	20 (7)	26 (5)	19 (3)	30 (9)
Протеинурия, n (%)	21 (1)*	5 (2)	6 (1)	2 (<0,5)	7 (2)
Кровотечения, n (%)	61 (1)	15 (5)	14 (3)	17 (3)	8 (2)
Осложнения заживления ран, n (%)	22 (1)*	3 (1)	8 (2)	10 (2)	0
Тромбоэмболическое событие, n (%)	28 (1)*	2 (1)	6 (1)	9 (2)	8 (2)
Перфорации ЖКТ, n (%)	34 (2)	6 (2)	10 (2)	9 (2)	3 (1)

* Ни одного фатального случая.

Результаты

За период с июля 2004 по февраль 2006 года в исследование включили 1965 пациентов из 376 центров в 41 стране (за исключением США). По состоянию на 1 февраля 2008 г. были доступны данные о 1914 больных (ITT-популяция); пациенты, отвечающие критериям включения, наблюдались в среднем в течение 21,1 мес. Исходные демографические и клинические характеристики пациентов приведены в таблице 1.

Большинство пациентов (n=1589; 83%) получали в дополнение к комбинированной химиотерапии бевацизумаб; 16% больных – монокимиотерапию плюс бевацизумаб. Наиболее распространенными были такие двухкомпонентные схемы химиотерапии: FOLFOX (29%), FOLFIRI (26%) и XELOX (18%) (рис. 1). Терапия бевацизумабом длилась в среднем 260 дней (от 14 до 993 дней).

Безопасность

СНЯ были зарегистрированы у 631 из 1914 пациентов (33%); СНЯ, имеющие какое-либо отношение к терапии бевацизумабом, произошли у 205 из 1914 пациентов (11%). Наиболее частыми СНЯ, связанными с химиотерапией, были диарея (4%) и лихорадка (3%). Частота неблагоприятных явлений 3-5 ст., а также СНЯ, имеющих отношение к терапии бевацизумабом, была примерно одинаковой во всех схемах химиотерапии (табл. 2). Кровотечения у пациентов как с резецированной, так и нерезецированной первичной опухолью были, как правило, незначительными. Перфорации ЖКТ были зарегистрированы у 8 из 223 пациентов (4%) с нерезецированной первичной опухолью; перфорации в области опухоли выявили у 3 больных: один пациент ранее принимал нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и имел обструкцию ЖКТ; другой пациент ранее проходил радиотерапию злокачественного новообразования в брюшной/тазовой области; еще один больной имел обструкцию ЖКТ и карциноматоз. НЯ 5 ст., которые, возможно, были связаны с терапией бевацизумабом, произошли у 38 больных (2%) и включали кровотечения (8 пациентов, <0,5%); нарушение сердечной деятельности (остановка сердца, инфаркт миокарда – 3, <0,5%); дыхательные расстройства (2, <0,5%); венозную эмболию (11, 1%) и перфорации ЖКТ (7 пациентов, 0,4%).

В ITT-популяции пациентов 60-дневная летальность составила 3%. У больных, перенесших хирургическое вмешательство во время активного участия в исследовании (n=225, 12%), уровень осложнений, связанных с заживлением ран,

составил 5% (2% НЯ 3-4 ст. или СНЯ). Кровотечения, в том числе не связанные с хирургическим вмешательством, были зарегистрированы у 71 больного, перенесшего операцию (32%), 51 из которых имел носовое кровотечение (72%); СНЯ и НЯ 3-4 ст. произошли у 6 пациентов (2,7%), включая 1 случай возникновения серьезного носового кровотечения.

Эффективность

В ITT-популяции медиана ВДП составила 11,3 мес (95% доверительный интервал (ДИ) 10,8-11,7 мес): при монокимиотерапии – 9,2 мес (95% ДИ 8,4-10,4 мес), FOLFIRI – 12,0 мес (95% ДИ 11,1-12,8 мес), FOLFOX – 11,9 мес (95% ДИ 10,7-12,9 мес) и XELOX – 11,2 мес (95% ДИ 10,3-12,2 мес). Медиана ВБП (1646 событий) составила 10,8 мес (95% ДИ 10,4-11,3 мес): при монокимиотерапии – 8,6 мес (95% ДИ 8,0-9,8 мес), FOLFIRI – 11,6 мес (95% ДИ 10,8-12,5 мес), FOLFOX – 11,3 мес (95% ДИ 10,3-12,4 мес) и XELOX – 10,8 мес (95% ДИ 10,3-12,0 мес).

Медиана ОВ (1124 событий) составила 22,7 мес (95% ДИ 21,7-23,8 мес). Медиана ОВ была больше у пациентов, получающих двухкомпонентную схему терапии (FOLFIRI – 23,7 мес, 95% ДИ 21,7-25,9; FOLFOX – 25,9 мес, 95% ДИ 22,4-28,1 мес; XELOX – 23,0 мес, 95% ДИ 20,6-26,1 мес) по сравнению с монокимиотерапией (18,0 мес, 95% ДИ 15,8-20,6 мес) (рис. 2).

Хирургическая резекция печеночных метастазов с лечебной целью была проведена у 145 пациентов (7,6% от всей популяции). Полное успешное удаление метастатических очагов (резекция R0) удалось провести у 114 больных (6%). Печеночная метастазэктомия с лечебной целью проводилась у 10,4% пациентов, получавших оксалиплатин (99 из 949 больных), и у 6,5% лиц, получавших иринотекан (43 из 662 пациентов); R0-резекция – у 8,0 и 5,1% соответственно. Среди больных, имеющих изолированные метастазы в печени на момент включения в исследование (n=704), 107 (15,2%) удалось провести хирургическую резекцию метастазов с лечебной целью, а 85 (12,1%) – полную успешную резекцию R0. В этой подгруппе операцию по удалению метастазов в печени с лечебной целью провели у 20,3% пациентов из группы оксалиплатин-содержащей схемы терапии (71 из 350 больных) и у 14,3% пациентов, в схему терапии которых вошел иринотекан (33 из 230 пациентов); R0-резекцию – в 15,4% (n=54) и 11,7% (n=27) соответственно.

Показатель двухлетней ОВ составил 89% среди прооперированных больных, а у пациентов после R0-резекции – 94% по сравнению с 54% в общей популяции пациентов, имеющих метастазы в печени.

Обсуждение

Заключительный анализ клинического исследования BEAT показывает, что профиль безопасности бевацизумаба соответствует показателям, полученным в предыдущих проспективных рандомизированных клинических исследованиях и обсервационном регистре, проводимом в США. Сопоставимый уровень НЯ, связанных с приемом бевацизумаба в сочетании с различными схемами химиотерапии, используемыми в этом исследовании, свидетельствует о том, что в повседневной клинической практике бевацизумаб можно комбинировать с любой из схем химиотерапии.

Следует отметить, что в исследовании BEAT уровень НЯ, связанных с терапией бевацизумабом, был ниже, чем в предыдущих рандомизированных исследованиях. Например, АГ как НЯ 3-5 ст. и как СНЯ регистрировалась в 5% случаев, тогда как в клинических исследованиях, проведенных Hurwitz и соавт. и Kabbana и соавт., ее частота составляла 11% (контроль – 2%) и 16% (контроль – 3%) соответственно. Более низкие показатели частоты НЯ могут быть результатом повышения уровня осведомленности о токсичности бевацизумаба, что привело к лучшему отбору пациентов и раннему вмешательству для борьбы с такими патологическими процессами, как АГ.

Отмеченные в ходе исследования кровотечения были незначительными; тяжелые кровотечения возникали довольно редко и ассоциировались с развитием перфораций ЖКТ, которые произошли только у 4% из 223 пациентов с неоперабельными опухолями. Отсутствие контрольных групп в исследовании BEAT затрудняет оценку роли бевацизумаба в развитии данных НЯ.

В целом профиль безопасности бевацизумаба как препарата терапии широкой популяции пациентов оказался приблизительно таким же, как и в ранее проведенных контролируемых клинических исследованиях.

Оценка безопасности бевацизумаба в комбинации с 1-й линией химиотерапии мКРР в большом обсервационном регистре показала аналогичные случаи НЯ с теми, которые регистрировались в исследовании BEAT. В исследовании BRiTE сообщается об осложнениях, связанных с заживлением ран, в 1% случаев по сравнению с 4% в исследовании BEAT, артериальной тромбоэмболии – в 2% по сравнению с 1% соответственно, кровотечениях 3 и 4 ст. – в 3% по сравнению с 2% соответственно и перфорациях ЖКТ – в 2% в обоих исследованиях. В исследовании BRiTE серьезные (3 и 4 ст.) послеоперационные осложнения, связанные с заживлением ран, отмечались у 4% пациентов, которым проводилось хирургическое вмешательство любого типа после начала 1-й линии химиотерапии с бевацизумабом. Пациенты, нуждающиеся в операции в течение 14 дней после последней дозы бевацизумаба, были подвержены более высокому риску (7%) развития осложнений, связанных с заживлением ран, по сравнению с теми, кто перенес операцию через 60 дней после последней дозы бевацизумаба (2%), что соответствует результатам исследования BEAT (СНЯ 3 и 4 ст. – 2%) и лишь немного выше, чем сообщалось в других источниках (1%).

Медиана ВБП в исследовании BEAT составляла 10,8 мес, что соответствует результатам других рандомизированных клинических исследований применения бевацизумаба в качестве 1-й линии терапии мКРР (9,0-10,6 мес) и исследования BRiTE (9,9 мес, 95% ДИ 9,5-10,3 мес). Как и ожидалось, медиана ВБП была ниже в тех случаях, когда бевацизумаб комбинировался с 5-FU или капецитабином по сравнению с двухкомпонентными режимами химиотерапии. Медиана ОВ составила 22,7 мес (95% ДИ 21,7-23,8 мес) в исследовании BEAT, что соответствует значениям, полученным в других рандомизированных клинических исследованиях (16,6-21,5 мес) и исследовании BRiTE (23,5 мес; 95% ДИ 22,5-25,1 мес). В исследовании BEAT медианы ВБП, ВДП и ОВ были сопоставимыми при использовании двухкомпонентных схем химиотерапии, что позволяет предположить, что эффективность бевацизумаба не зависит от используемого режима химиотерапии.

Полученные данные также подтверждают, что печеночная метастазэктомия после химиотерапии с включением бевацизумаба возможна и безопасна. Комбинация бевацизумаба с химиотерапией на основе оксалиплатина более эффективна, чем комбинация на основе иринотекана, что подтверждается значительной разницей в показателях операбельности в этих группах пациентов.

Необходимо принимать во внимание некоторые ограничения этого исследования. Протоколом исследования не было предусмотрено проведение независимой оценки показателя ВБП. Хотя исследование BEAT было запланировано с целью представления данных для общей онкологической практики, для включения в исследование пациенты должны были иметь ФС по ECOG, равный 0 или 1. Поэтому результаты исследования BEAT не могут полностью отражать общую популяцию больных. Критерии операбельности в протоколе отсутствовали, определение резектабельности проводилось исследователем. Наконец, исследование BEAT является обсервационным, а не рандомизированным, следовательно, не исключена возможность ошибки со стороны исследователей. Однако, как отметили L.M. Ellis и D.G. Haller, обсервационные исследования являются важным инструментом в разработке новых гипотез, которые затем могут быть проверены в проспективных рандомизированных исследованиях.

Таким образом, показатели эффективности и безопасности бевацизумаба в повседневной клинической практике, наблюдаемые в исследовании BEAT, сопоставимы с полученными в проспективных рандомизированных клинических исследованиях и другом масштабном обсервационном исследовании, проведенном в США.

Проведение исследования финансировалось компанией F. Hoffmann-La Roche Ltd (MO18024).

Annals of Oncology 20: 1842-1847, 2009

Перевела с англ. Ольга Татаренко

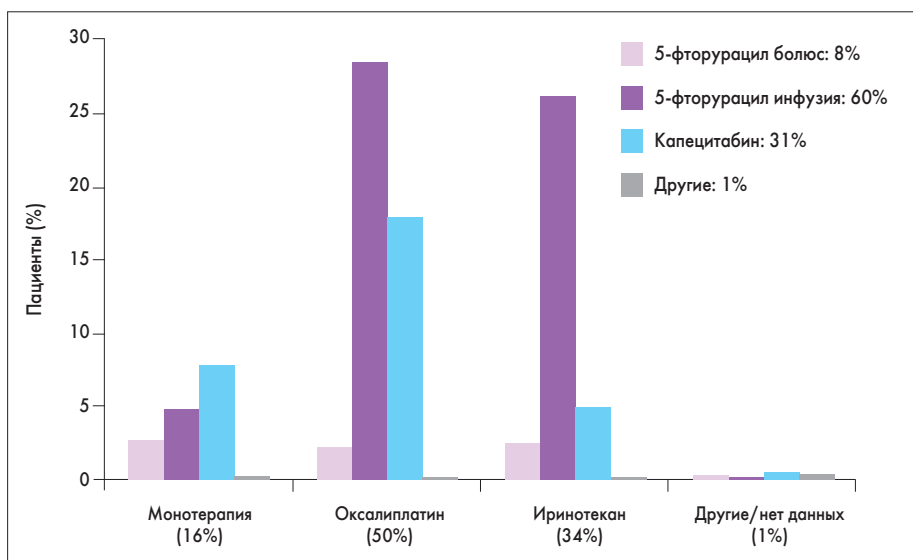


Рис. 1. 1-я линия терапии, которая применялась в сочетании с бевацизумабом 5-FU – 5-фторурацил

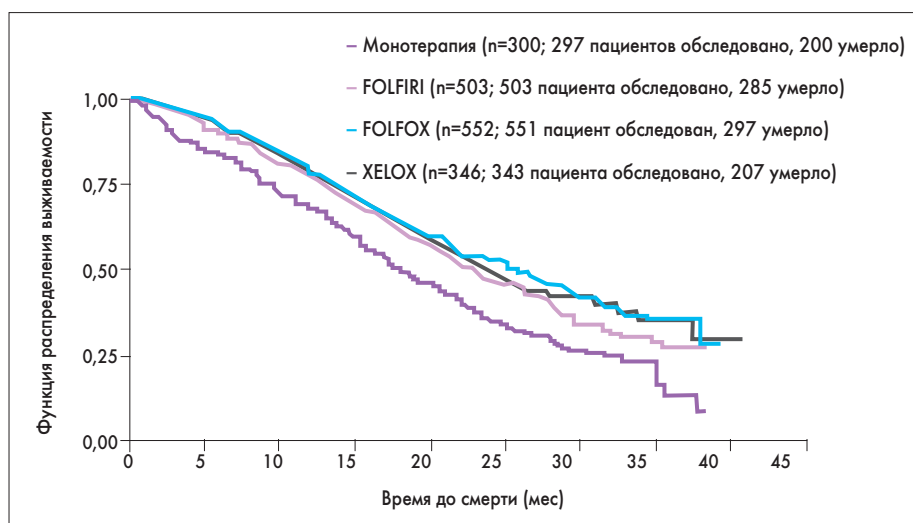


Рис. 2. Кривые общей выживаемости Карпан-Меьер в зависимости от режима химиотерапии
Примечание: FOLFIRI – 5-фторурацил/лейковорин + иринотекан; FOLFOX – 5-фторурацил/лейковорин + оксалиплатин; XELOX – капецитабин + оксалиплатин