

Д. Майлз, Н. Харбек, Б. Эскуды, Г. Гурвиц, Л. Солц, Э. ван Катсем, Дж. Кэссиди, Б. Мюллер, Ф. Сирцен

Особенности течения заболевания после отмены бевацизумаба: объединенный анализ рандомизированных исследований III фазы

Макроскопическое распространение неопластической ткани невозможно без поддерживающей сосудистой сети, снабжающей кислородом и нутриентами. На ангиогенез – сложный процесс развития такой сети – оказывают влияние множество стимулирующих и ингибирующих факторов, пребывающих в равновесии. Основными регуляторами ангиогенеза являются сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) и система его рецепторов.

VEGF экспрессируется во время роста и развития опухоли, при этом подавление VEGF предотвращает образование новых кровеносных сосудов, вызывая регрессию уже сформированной сосудистой сети опухоли и фенотипическую нормализацию остальных сосудов. На сегодня разработано несколько антиангиогенных препаратов, включая моноклональные антитела (например, бевацизумаб), воздействующие непосредственно на специфические ангиогенные факторы роста или их рецепторы, и менее специфичные низкомолекулярные ингибиторы тирозинкиназы рецепторов факторов роста (например, акситиниб, сунитиниб, сорафениб).

Влияние антиангиогенных препаратов на рост опухоли изучено достаточно хорошо; значительно меньше известно о процессах, происходящих после прекращения лечения ингибиторами VEGF. В доклинических экспериментах у RIP-Tag2 трансгенных мышей отмена лечения акситинибом сопровождалась быстрым и обратимым возобновлением роста кровеносных сосудов, который, тем не менее, не достигал уровня, регистрируемого до лечения. Результаты других доклинических исследований позволили говорить о существовании феномена «рикошета», развивающегося во время терапии некоторыми антиангиогенными препаратами или вскоре после ее отмены, приводящего к ускоренному росту опухоли, агрессивной локальной инвазии и отдаленному метастазированию. На экспериментальных моделях у мышей лечение сунитинибом сопровождалось адаптацией опухоли и появлением более злокачественного фенотипа; краткосрочное назначение сунитиниба или сорафениба приводило к ускоренному метастазированию и снижению выживаемости.

Приведенные результаты доклинических исследований подняли вопрос о возможном ускорении течения заболевания (т. е. более короткой выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости и более агрессивном характере метастазирования) в условиях

клинической практики после отмены антиангиогенной терапии. В частности, органами здравоохранения различных стран высказывались опасения, что у пациентов, которые прекратили прием этих препаратов до момента прогрессирования, последнее может происходить ускоренными темпами. До настоящего времени влияние отмены антиангиогенной терапии на клинические исходы не исследовалось систематически; в то же время особый интерес имеет изучение особенностей течения заболевания после отмены бевацизумаба как широко используемого в клинике препарата.

Целью настоящего исследования было проанализировать клинические исходы после отмены бевацизумаба или плацебо в 5 рандомизированных контролируемых испытаниях. Отдельно анализировались пациенты, прервавшие лечение не по причине прогрессирования заболевания, а вследствие неблагоприятных событий (НС), так как у них на момент отмены препарата заболевание не прогрессировало, что позволяло определить время до прогрессирования.

Материалы и методы

В ретроспективный анализ включили данные 5 многоцентровых двойных слепых рандомизированных контролируемых исследований III фазы, в которых бевацизумаб изучался у больных раком различной локализации (BO17705 – метастатический почечноклеточный рак, BO17706 – метастатический рак поджелудочной железы, BO17708 – метастатический рак молочной железы, NO16966 и AVF2107g – метастатический колоректальный рак).

Время, прошедшее от приема последней дозы бевацизумаба или плацебо до прогрессирования заболевания или смерти пациента (что наступало раньше), вычисляли в целом и для каждого исследования в отдельности.

Статистический анализ проводился в отделе биометрии F. Hoffmann-La Roche (г. Базель, Швейцария).

Таблица 1. Среднее время от прекращения терапии вследствие неблагоприятных событий до прогрессирования заболевания или смерти

Исследование	Количество пациентов, включенных в анализ	Время до прогрессирования или смерти (мес)	ОР	95% ДИ
BO17705 (почечноклеточный рак) ИФН α2а + плацебо ИФН α2а + BEV	14 49	2,6 2,9	0,58	0,30-1,12
BO17706 (рак поджелудочной железы) GEM + эрлотиниб + плацебо GEM + эрлотиниб + BEV	53 59	1,5 2,1	0,79	0,54-1,15
BO17708 (рак молочной железы) DOC + плацебо DOC + BEV 7,5 мг/кг DOC + BEV 15 мг/кг	25 20 27	2,9 6,9 6,1	0,44 0,51	0,20-0,93 0,24-1,04
NO16966 (колоректальный рак) XELOX/FOLFOX + плацебо XELOX/FOLFOX + BEV	142 207	4,3 4,5	1,11	0,89-1,39
AVF2107g (колоректальный рак) IFL + плацебо IFL + BEV	23 27	4,5 6,4	1,12	0,61-2,05
Объединенный анализ* Плацебо BEV	257 389	3,0 4,0	0,93 [†]	0,79-1,10

Сокращения: ОР – относительный риск, ДИ – доверительный интервал, ИФН – интерферон, BEV – бевацизумаб, GEM – гемцитабин, DOC – доцетаксел, XELOX – капецитабин + фторурацил/лейковорин, FOLFOX – оксалиплатин + фторурацил/лейковорин, IFL – иринотекан + фторурацил/лейковорин.

* Для объединенного анализа использованы результаты исследований BO17705, BO17706, BO17708, NO16966 и AVF2107g.

[†] Стратифицировано по исследованию.

Результаты

Анализ охватил результаты лечения 4205 пациентов, получавших на фоне стандартной терапии бевацизумаб или плацебо. Основные характеристики исследований представлены в таблице 1. Результаты объединенного анализа по выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости отображены на рисунке 1.

Причинами отмены терапии были прогрессирование заболевания, НС, административные/другие причины, отзыв согласия на участие, отказ от лечения/отсутствие комплаенса, нарушение критериев включения, другие отклонения от протокола, неспособность посетить клинику, решение лечащего врача и смерть пациента.

После приема последней дозы бевацизумаба или плацебо до прогрессирования заболевания или смерти проходил одинаковый промежуток времени без различий между группами как в объединенном анализе (рис. 2А), так и в отдельных исследованиях. Время от момента отмены бевацизумаба или плацебо вследствие НС до прогрессирования заболевания составило в среднем 4,0 мес (95% ДИ 3,4-4,6 мес) в группе бевацизумаба и 3,0 мес (95% ДИ 2,6-3,8 мес) в группе плацебо (ОР 0,93; 95% ДИ 0,79-1,10; табл. 1). Среди больных, прервавших лечение из-за НС, показатели смертности через 30, 60, 90, 120, 150, 180 и 210 дней после приема последней дозы бевацизумаба или плацебо между группами не различались. Результаты объединенного анализа (рис. 2В) соответствовали данным, полученным в отдельных исследованиях.

Время от отмены лечения до смерти в группах пациентов, получавших бевацизумаб или плацебо, в объединенном анализе не различалось (рис. 2С). Среди больных, прекративших прием терапии вследствие НС, между приемом последней дозы и смертью проходило в среднем 11,9 мес (95% ДИ 8,8-14,1 мес) в группе бевацизумаба и 11,7 мес (95% ДИ 8,8-14,1 мес) в группе плацебо (ОР 0,94; 95% ДИ 0,77-1,14).

Продолжение на стр. 4.

Таблица 2. Характер прогрессирования заболевания

Прогрессирование заболевания	BO17705 (8 сентября 2006 г.*; почечноклеточный рак)				BO17706 (29 февраля 2008 г.*; рак поджелудочной железы)				BO17708 (31 октября 2007 г.*; рак молочной железы)				NO16966 (31 января 2007 г.*; колоректальный рак)					
	ИФН α2а + плацебо (n=322)		ИФН α2а + BEV (n=327)		GEM + эрлотиниб + плацебо (n=301)		GEM + эрлотиниб + BEV (n=306)		DOC + плацебо (n=241)		DOC + BEV 7,5 мг/кг (n=248)		DOC + BEV 15 мг/кг (n=247)		XELOX/FOLFOX + плацебо (n=701)		XELOX/FOLFOX + BEV (n=699)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Пациенты с ПЗ [†]	269	83,5	217	66,4	227	75,4	209	68,3	152	63,1	136	54,8	133	53,8	434	61,9	332	47,5
ПЗ и новый очаг [‡]	143	53,2	120	55,3	136	59,9	115	55,0	115	75,7	95	69,9	89	66,9	238	54,8	165	49,7
Локализация ПЗ [§]															нд [¶]		нд [¶]	
Легкие и плевра	61	42,7	50	41,7	19	14,0	15	13,0	28	24,3	18	18,9	26	29,2				
Печень	25	17,5	29	24,2	86	63,2	69	60,0	51	44,3	36	37,9	40	44,9				
Головной мозг	12	8,4	4	3,3	0	0	8	7,0	7	7,4	2	2,2						
Лимфоузлы	25	17,5	16	13,3	14	10,3	8	7,0	13	11,3	11	11,6	10	11,2				
Кожа и мягкие ткани	9	6,3	7	5,8	2	1,5	1	0,9	7	6,1	7	7,4	4	4,5				
Надпочечники	6	4,2	3	2,5	1	0,7	1	0,9	0	0	0	0	0	0				
Средостение	6	4,2	3	2,5	0	0	0	0	0	0	2	2,1	1	1,1				
Другое	40	28,0	45	37,5	39	28,7	43	37,4	26	22,6	36	37,9	23	25,8				

Сокращения: ИФН – интерферон, BEV – бевацизумаб, GEM – гемцитабин, DOC – доцетаксел, XELOX – капецитабин + фторурацил/лейковорин, FOLFOX – оксалиплатин + фторурацил/лейковорин, IFL – иринотекан + фторурацил/лейковорин, ПЗ – прогрессирующее заболевание, нд – данные не доступны.

* Дата завершения исследования.

[†] В анализе учитываются только случаи ПЗ, зарегистрированные на листах оценки опухоли.

[‡] Процент пациентов с ПЗ.

[§] Процент пациентов с ПЗ и новым очагом.

[¶] Из-за ограничений со сбором данных локализацию ПЗ в исследовании NO16966 оценить не предоставляется возможным.

Д. Майлз, Н. Харбек, Б. Эскуды, Г. Гурвиц, Л. Солц, Э. ван Катсем, Дж. Кэссиди, Б. Мюллер, Ф. Сирцен

Особенности течения заболевания после отмены бевацизумаба: объединенный анализ рандомизированных исследований III фазы

Продолжение. Начало на стр. 3.

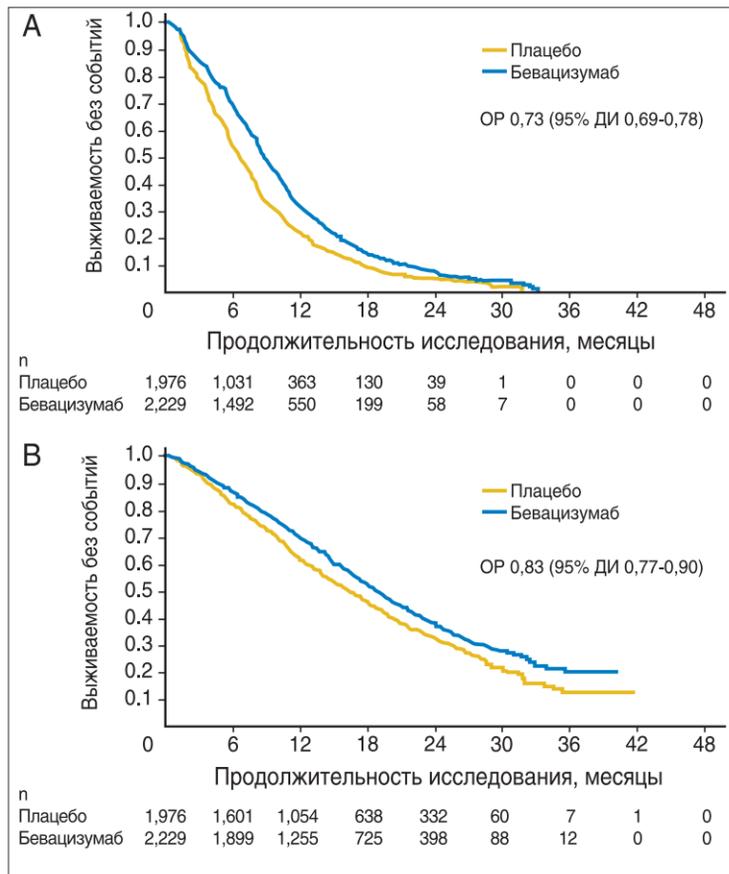


Рис. 1. Кривые Каплана-Мейера (А) времени от рандомизации до прогрессирования заболевания или смерти (все пациенты, ИТ-популяция) и (В) времени от рандомизации до смерти (все пациенты, ИТ-популяция)

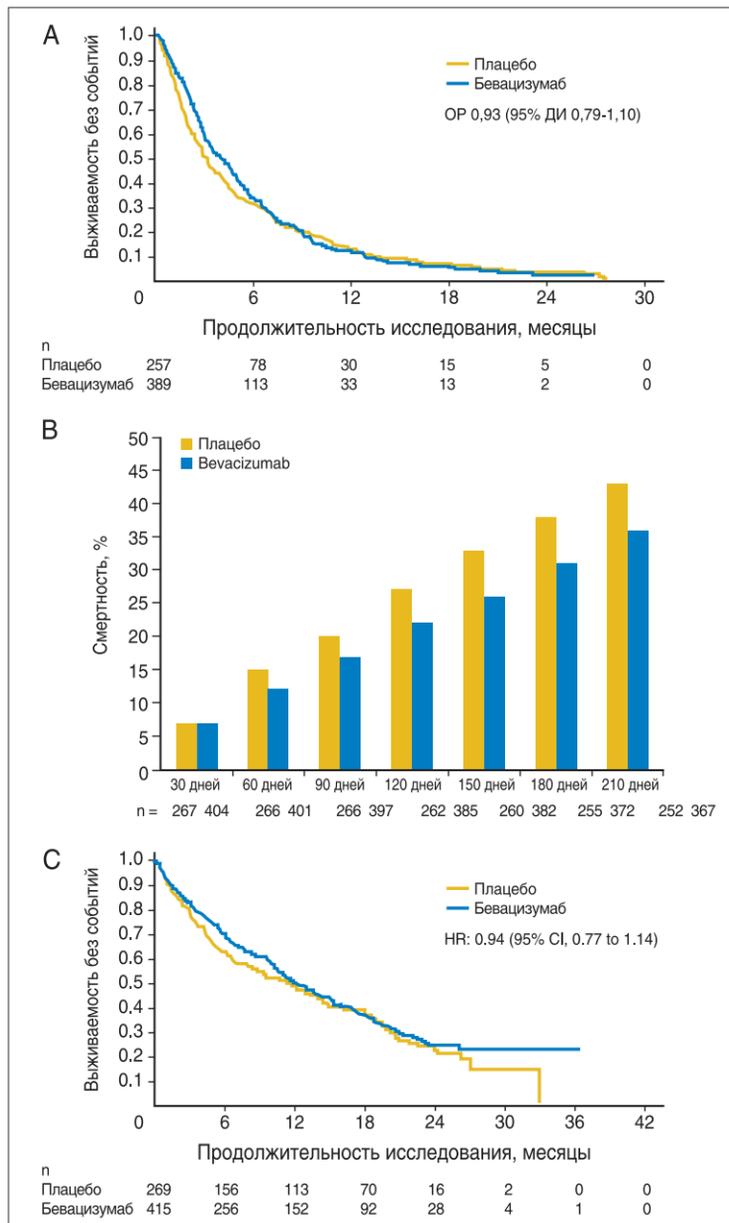


Рис. 2. Исходы у пациентов, прервавших лечение вследствие побочных эффектов: (А) время от отмены бевацизумаба/плацебо до прогрессирования заболевания или смерти; (В) смертность через 30, 60, 90, 120, 150, 180 и 210 дней после отмены бевацизумаба или плацебо; (С) время от прекращения лечения до смерти

Такие же результаты были получены и в анализе, включившем пациентов, которые прерывали лечение по любым причинам. Время от отмены препараты до смерти составило в среднем 10,2 мес (95% ДИ 9,6-10,7 мес) в группе бевацизумаба и 9,3 мес (95% ДИ 8,7-10,7 мес) в группе плацебо (ОР 0,94; 95% ДИ 0,86-1,02; рис. 3А). Показатели смертности через 30, 60, 90, 120, 150, 180 и 210 дней после приема последней дозы бевацизумаба или плацебо среди больных, прервавших лечение по любым причинам, не различались как в объединенном анализе (рис. 3В), так и в отдельных исследованиях.

Особенности прогрессирования заболевания можно было проследить в исследованиях VO17705, VO17706, VO17708 и NO16966. По количеству новых очагов группы бевацизумаба и плацебо не различались. Например, в исследовании VO17705 новый очаг был верифицирован у 120 (55%) пациентов с прогрессирующим заболеванием, получавших бевацизумаб, и у 143 (53%) больных с прогрессирующим заболеванием, которые принимали плацебо. В остальных исследованиях различия по этому показателю между группами также отсутствовали (табл. 2). Локализация прогрессирования заболевания при лечении бевацизумабом и плацебо в целом была подобной (табл. 2).

Обсуждение

Анализ, представленный в данной статье, был осуществлен с целью получения ответа на вопрос, имеют ли пациенты, досрочно прервавшие лечение бевацизумабом, повышенный риск ускоренного прогрессирования заболевания. Как показал анализ времени до прогрессирования заболевания или смерти, прошедшего после отмены бевацизумаба или плацебо в результате НС, по этому показателю группы бевацизумаба и плацебо не различались. Анализ смертности больных, преждевременно вышедших из исследования по причине НС, также не выявил каких-либо различий между группами во всех временных точках исследования. Особый интерес представляют результаты, полученные в наиболее ранних временных точках, так как на них с большой вероятностью не оказывало влияние назначение последующих линий терапии. В долгосрочной перспективе объединенный анализ времени от отмены препарата до смерти среди больных, прервавших лечение досрочно вследствие НС, не выявил увеличения этого показателя у пациентов, получавших бевацизумаб, по сравнению с группой плацебо.

Анализ клинических исходов после отмены терапии был расширен на больных, прекративших лечение по любым причинам. Эта популяция состояла преимущественно из пациентов, прервавших терапию вследствие прогрессирования заболевания, что позволяло оценить только показатели смертности и времени от отмены бевацизумаба или плацебо до смерти. Как и в предыдущих анализах, какие-либо указания на повышение смертности или снижение общей выживаемости с момента приема последней дозы в группе бевацизумаба по сравнению с группой плацебо отсутствовали.

Изучение особенностей прогрессирования заболевания предоставило дополнительные доказательства того, что у пациентов, получавших бевацизумаб, этот процесс после отмены терапии имеет тот же характер, что и у больных, которые принимали плацебо. В 4 исследованиях, допуская проведение данного анализа, прогрессирующее заболевание, определенное по наличию одного и более новых очагов, было диагностировано у одинакового количества пациентов в группах

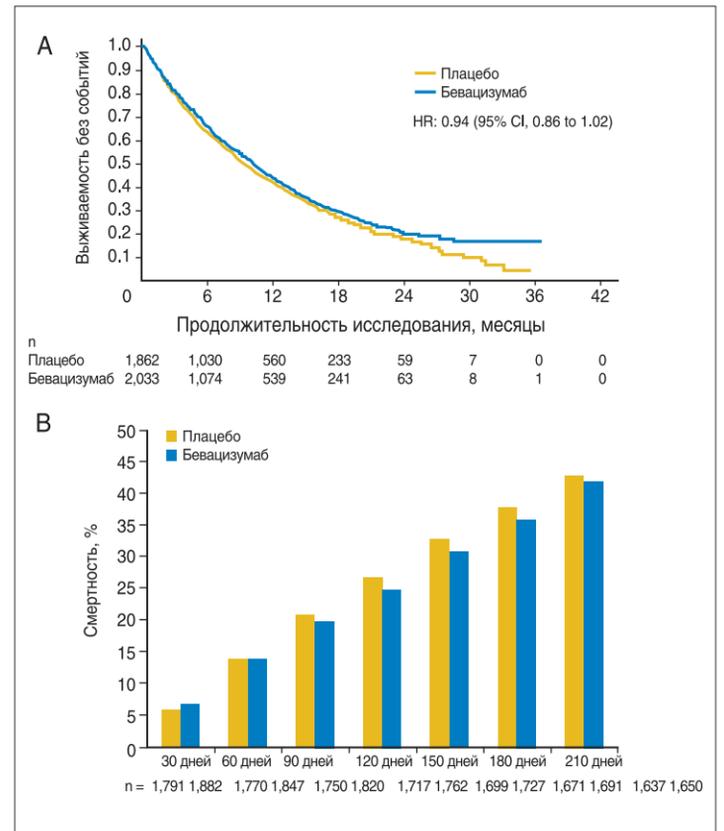


Рис. 3. Исходы у пациентов, прервавших лечение независимо от причины: (А) время от отмены терапии до прогрессирования заболевания или смерти у пациентов, прервавших лечение бевацизумабом/плацебо по любым причинам; (В) смертность через 30, 60, 90, 120, 150, 180 и 210 дней после отмены бевацизумаба или плацебо

бевацизумаба и плацебо. Характер локализации новых очагов в изученных исследованиях в целом был подобным.

Особо следует подчеркнуть, что данные отдельных исследований согласуются с объединенным анализом, и ни один анализ из проведенных в исследовании не выявил каких-либо указаний на ускоренное прогрессирование заболевания после отмены бевацизумаба.

На сегодня получены новые клинические данные по адъювантной терапии больных колоректальным раком. В исследовании National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project C08 пациентов со II или III стадией рака толстой кишки рандомизировали для получения модифицированной схемы с фторурацилом/лейковорином (mFOLFOX6) длительностью 6 мес или mFOLFOX6 в течение 6 мес + бевацизумаб на протяжении 1 года. Анализ, проведенный через год от начала исследования (т. е. на момент отмены бевацизумаба), не зафиксировал повышенного риска последующего рецидива в группе бевацизумаба. После периода наблюдения, составившего в среднем 3 года, частота рецидивов, смерти, вторичных новообразований и рецидивов с множественными очагами в группе бевацизумаба не отличалась от таковой в группе плацебо; различия в 2-летней пострецидивной выживаемости между группами отсутствовали. Окончательные результаты этого исследования предоставит дальнейшее наблюдение за его участниками, продолжающееся в настоящее время.

Таким образом, ретроспективный анализ 5 рандомизированных плацебо контролируемых исследований III фазы, в которых оценивались эффективность и безопасность бевацизумаба у пациентов с метастатическим раком молочной железы, почек, толстой и прямой кишки и поджелудочной железы, продемонстрировал, что отмена бевацизумаба не сопровождается сокращением времени до прогрессирования, не приводит к повышению смертности и не изменяет характер течения заболевания.

Статья печатается в сокращении. Список литературы находится в редакции.

Journal of Clinical Oncology 2011; 29 (1): 83-88

Перевел с англ. Алексей Терещенко

