

Бемипарин значительно повышает выживаемость больных раком легких: результаты исследования ABEL

Мелкоклеточный рак легких (МКРЛ) принадлежит к числу наиболее злокачественных опухолей. Он отличается коротким анамнезом, скрытым и агрессивным течением, ранним метастазированием. Несмотря на наличие современных методов лечения, показатели выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости пациентов с МКРЛ остаются крайне низкими даже при отсутствии отдаленных метастазов на момент установления диагноза, что обуславливает необходимость поиска новых путей оптимизации терапии этого заболевания.

На сегодня доказано, что связь между раком и тромбозом является двунаправленной. С одной стороны, больные раком имеют более высокий риск развития эпизодов венозной тромбоэмболии (ВТЭ), с другой — активация коагуляции может влиять на рост и метастатическую диссеминацию опухоли. Бемипарин (Цибор, Berlin-Chemie AG) — низкомолекулярный гепарин II поколения, широко применяемый для профилактики тромбоэмболии у пациентов высокого риска, в том числе у больных онкологическими заболеваниями. Недавно стало известно о наличии у бемипарина уникальных дополнительных свойств, не связанных с его основным механизмом действия, которые можно использовать для замедления прогрессирования злокачественных новообразований.

Выраженный противоопухолевый эффект бемипарина, установленный в опытах *in vitro*, а также в клинических исследованиях (CANBESURE и др.), послужил основанием для инициирования многоцентрового рандомизированного исследования II фазы ABEL (Adjuvant BEmiparin in small Lung cell carcinoma). В 2010 г. на V Международной конференции по проблемам тромбоза и гемостаза у больных раком (г. Стреза, Италия) были представлены предварительные результаты ABEL. В ИТТ-популяции (участники, получившие по крайней мере одну дозу исследуемого препарата) выживаемость пациентов, получавших бемипарин, более чем в 3 раза превосходила этот показатель у больных группы плацебо ($p=0,004$). Случаев больших кровотечений не регистрировалось, а частота небольших кровотечений в группе бемипарина была даже ниже таковой в группе плацебо (7,1 vs 10,7%). Недавно Lescumberti и соавт. представили окончательные результаты исследования ABEL, подтвердившие значительное продление выживаемости в группе адьювантной терапии бемипарином.

Материалы и методы

Целью многоцентрового рандомизированного открытого исследования ABEL было оценить эффективность и безопасность добавления профилактической дозы бемипарина к стандартному лечению (химиолучевая терапия, ХЛТ) у пациентов с впервые диагностированным МКРЛ. Пациентов с недавно установленным диагнозом МКРЛ рандомизировали для получения 1-й линии стандартной терапии, включавшей платино-содержащую химиотерапию и лучевую терапию (контрольная группа), или такой же стандартной терапии + бемипарин (3500 МЕ подкожно 1 раз в сутки на протяжении 26 нед или до прогрессирования заболевания — в зависимости от того, что наступало раньше) начиная с первого дня химиотерапии. Распределение пациентов по группам терапии проводили с помощью централизованной системы рандомизации со стратификацией по клиническому центру, полу, возрасту и функциональному статусу по классификации Восточной кооперативной онкологической группы (ECOG). Бемипарин в шприцах по 3500 МЕ был на бесплатной основе предоставлен компанией-производителем, при этом последняя не принимала непосредственного участия в разработке дизайна исследования, сборе и анализе данных и подготовке статьи к публикации. Протокол исследования был одобрен подписями членов наблюдательного комитета и одобрен Испанским медицинским агентством, этическим комитетом Университета Наварры и локальными этическими комитетами во всех принявших участие клинических центрах. Перед рандомизацией все пациенты предоставили письменное информированное согласие.

В исследование могли принять участие мужчины и женщины в возрасте 18 лет и старше с гистологически верифицированным МКРЛ ранних стадий, ECOG ≤ 2 , содержанием тромбоцитов в периферической крови $>100 \times 10^9/\text{л}$ при отсутствии активных кровотечений. Стадию заболевания определяли с использованием стандартных критериев на основании данных радиографии, компьютерной томографии живота и грудной клетки, радионуклидного сканирования скелета, компьютерной или магнитно-резонансной томографии головного мозга. Критерии исключения: диссеминированное заболевание на момент установления диагноза, хирургическое вмешательство (паллиативное или с попыткой излечения) как первичный метод лечения, химиотерапия или лучевая терапия в анамнезе, высокий риск кровотечений (активное кровотечение в предшествующие 2 мес, диагностированный наследственный или приобретенный геморрагический диатез), наличие противопоказаний к назначению исследуемого препарата, наличие текущих показаний к проведению любой антикоагулянтной терапии, ожидаемая продолжительность жизни <3 мес.

Первая линия ХЛТ подразумевала внутривенное введение цисплатина или карбоплатина (AUC 5) в 1-й день и этопозид (100–120 мг/м²) в 1-й, 2-й и 3-й день 21-дневного цикла (максимум 6 циклов). Лучевая терапия на область грудной клетки (45–50 Гр) проводилась одновременно с химиотерапией (предпочтительно) или по ее окончании. Пациентов, рандомизированных в группу бемипарина, инструктировала медсестра онкологического профиля, при этом препарат в виде предварительно наполненных шприцев вводился самостоятельно пациентом или членом его семьи. Лечение бемипарином начинали в первый день первого цикла химиотерапии и прекращали в случае прогрессирования заболевания или по окончании 26 нед терапии. Контрольные визиты планировались в первый день каждого цикла, в конце 26 нед лечения, после чего каждые 3 мес в течение первых 2 лет и затем каждые 6 мес на протяжении еще 2 лет.

Первичной конечной точкой, характеризующей эффективность лечения бемипарином, была выживаемость без прогрессирования (ВБП, или безрецидивная выживаемость). В качестве вторичных конечных точек оценивались общая выживаемость (ОВ), частота ответа опухоли на ХЛТ, частота развития объективно верифицированных симптомов ВТЭ. Ответ опухоли определяли согласно критериям RECIST. Дополнительные исследования, необходимые для более точной оценки ответа, проводили радиологи, не имевшие доступа к информации о том, в какую группу был рандомизирован тот или иной пациент.

Первичной конечной точкой, отражающей безопасность, была частота больших кровотечений во время лечения. Кровотечение считали большим, если оно сопровождалось снижением гемоглобина на ≥ 20 г/л или требовало переливания ≥ 2 единиц

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов

	ХЛТ	ХЛТ + бемипарин	p
Возраст, лет	64,5±10,0	61,1±7,5	0,24
Мужчины/женщины, n	16/2	17/3	0,90
Масса тела, кг	77,1±20,1	74,1±12,1	0,32
Статус ECOG			
0	4	7	
1	13	13	
2	1	0	
Анамнез курения			
Курящие	16	14	
Некурящие	2	6	0,30
Гемоглобин, г/дл	13,8±1,3	13,6±1,7	0,69
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	9,2±2,7	9,3±2,1	0,90
Лактатдегидрогеназа, ед/л	428±315	524±379	0,40
Креатинин, мг/дл	0,8±0,5	0,9±0,3	0,45
Тип лучевой терапии			
Одновременно с химиотерапией	14	16	
После химиотерапии	1	2	0,87

крови, имело критическую локализацию (например, ретроперитонеальное, внутричрепное), послужило причиной для прерывания терапии или привело к смерти. Дополнительно оценивались такие показатели безопасности, как малые кровотечения, тромбоцитопения, смерть от любых причин и общая частота неблагоприятных событий, классифицированных по тяжести согласно критериям Национального института рака США (NCI Common Toxicity Criteria).

Изначально в исследование планировалось включить 130 пациентов, однако это количество могло быть уменьшено при условии, что запланированный промежуточный анализ, проведенный после наблюдения 30 пациентов в течение 18 мес, покажет статистически значимую разницу по первичной конечной точке с показателем $p \leq 0,0031$.

Исследование началось в октябре 2005 г. Промежуточный анализ был осуществлен в январе 2010 г. На этот момент разницы по первичной конечной точке между группами терапии была достоверной ($p=0,012$). Несмотря на то что значение p не достигло уровня, предопределенного для завершения исследования, из-за медленного набора участников наблюдательный комитет принял решение остановить набор и провести окончательный анализ после того, как последний включенный пациент получит запланированный курс терапии.

Эффективность оценивали в ИТТ-популяции (intention-to-treat, все рандомизированные пациенты, получившие по крайней мере одну дозу исследуемого препарата), и в РР-популяции (per protocol, пациенты, полностью завершившие протокол исследования). Кривые выживаемости оценивали по методу Каплана-Мейера с использованием лог-рангового теста. Терапевтические эффекты (с 95% доверительными интервалами) определяли посредством регрессионного анализа Кокса с поправкой на пол, возраст, функциональный статус ECOG и тип лучевой терапии. Остальные конечные точки анализировали с применением теста χ^2 или точного теста Фишера. Безопасность лечения оценивали в ИТТ-популяции. Все анализы проводились с использованием программы SPSS версии 15.0.

Результаты

С октября 2005 по январь 2010 года в исследование включили 39 пациентов из 10 клинических центров. Впоследствии на основании изучения данных 1 больной был расценен как не соответствующий необходимым критериям. Таким образом, в ИТТ-популяцию вошли 38 пациентов — 33 мужчины и 5 женщин (средний возраст 62,7±8,9 года), из которых 20 были рандомизированы на терапию бемипарином и 18 в контрольную группу. Исходные характеристики пациентов представлены в таблице 1. Пациенты обеих групп получили в среднем 6 циклов химиотерапии, и 33 больных из 38 (87%) прошли курс лучевой терапии. Пациенты группы бемипарина получали препарат на протяжении 26 нед.

Согласно ИТТ-анализу медиана ВБП в группе только ХЛТ и группе ХЛТ + бемипарин составила 272 дня (95% ДИ 228–316) и 410 дней (95% ДИ 322–498) соответственно; относительный риск (ОР) без бемипарина 2,58 (95% ДИ 1,15–5,80), $p=0,022$ (рис. 1). Медиана ОВ составила 345 дней (95% ДИ 130–560) в контрольной группе и 1133 дня (95% ДИ 130–560) в группе адьювантной терапии бемипарином; ОР 2,96 (95% ДИ 1,22–7,21), $p=0,017$ (рис. 2).

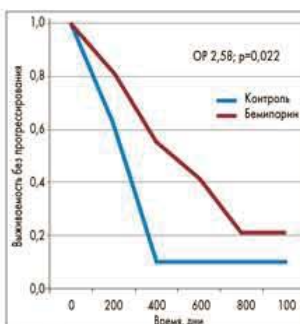


Рис. 1. Выживаемость без прогрессирования

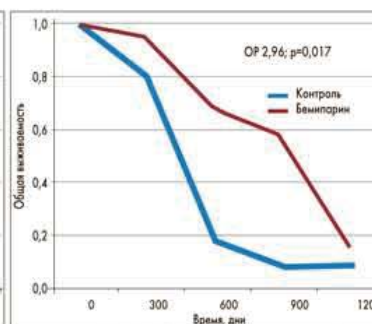


Рис. 2. Общая выживаемость

Продолжение на стр. 9.

Бемипарин значительно повышает выживаемость больных раком легких: результаты исследования ABEL

Продолжение. Начало на стр. 3.

Таблица 2. Ответ опухоли на терапию			
	ХЛТ	ХЛТ + бемипарин	p
Полный ответ, n (%)	4 (25,0%)	2 (10,5%)	0,50
Частичный ответ, n (%)	6 (37,5%)	11 (57,9%)	0,39
Стабилизация, n (%)	4 (25,0%)	5 (26,3%)	0,76
Прогрессирование, n (%)	2 (12,5%)	1 (5,3%)	0,87

Таблица 3. Исходы лечения			
	ХЛТ	ХЛТ + бемипарин	p
ВТЭ	4	0	0,04
Кровотечения			
Большие	1 (5,6%)	0	
Малые	4 (22,2%)	2 (10,0%)	0,28
Всего	5 (27,8%)	2 (10,0%)	0,16
Тромбоцитопения			
Любая (<150 000/мм ³)	9 (50,0%)	3 (15,0%)	0,024
3-4 степени	0	1 (5,0%)	
Неблагоприятные события			
Все	15 (83,3%)	14 (70%)	0,56
Тяжелые	12 (66,7%)	10 (50,0%)	0,47
Смерть от любой причины	12 (66,7%)	9 (45,0%)	0,31

После 1 года наблюдения летального исхода удалось избежать 90% пациентов (17/19) группы бемипарина по сравнению с 41% (7/17) больных контрольной группы. Через 2 года эти показатели составляли 71% (12/17) и 35% (6/17) соответственно (p=0,042).

В РР-популяции медиана ВБП в группе только ХЛТ составила 272 дня (95% ДИ 241-303) по сравнению с 410 днями (95% ДИ 328-492) в группе бемипарина (p=0,044), медиана ОВ – 345 дней (95% ДИ 126-564) и 1133 дня (95% ДИ 297-1969) соответственно (p=0,028).

Частота ответа опухоли на лечение представлена в таблице 2. Частичный или полный ответ был достигнут у 13/19 (68%) пациентов в группе бемипарина и у 10/16 (63%) больных контрольной группы (p=0,90). РР-анализ статистически значимых различий по частоте ответа между группами не выявил (79 vs 71%).

На протяжении периода терапии в группе бемипарина не зарегистрировано ни одного случая большого кровотечения, в то время как в контрольной группе имел место 1 случай фатального гемоптизиса (табл. 3). Отмечено 6 эпизодов малых кровотечений – 2 в группе бемипарина и 4 в контрольной группе (p=0,28). Общая частота неблагоприятных событий составила 70% в группе ХЛТ + бемипарин и 83% в группе, в которой применялась только ХЛТ. По частоте тяжелых неблагоприятных событий группы не различались. Смертность в течение первичного периода терапии составила 1 случай в группе бемипарина (причина смерти не установлена) и 3 случая в контрольной группе (прогрессирование рака, фатальное кровотечение и смерть вследствие инфекции).

В группе бемипарина ни одного случая ВТЭ не зафиксировано, в то время как в контрольной группе ВТЭ диагностировано у 4 больных – у троих в период терапии и у одного при последующем наблюдении (p=0,04).

Обсуждение

В ряде предыдущих исследований (FAMOUS, MALT, Altinbas et al.) также были получены указания на улучшение выживаемости онкологических пациентов при назначении НМГ. Однако высокая гетерогенность выборки (участие принимали больные с различными злокачественными новообразованиями на разных стадиях) и недостатки в дизайне делают интерпретацию результатов этих работ затруднительной. В отличие от вышеупомянутых исследований, клиническое испытание ABEL проводилось на однородной популяции больных, что минимизировало влияние потенциальных вмешивающихся факторов. Все включенные пациенты имели диагноз МКРЛ ранней стадии и получали одинаковую 1-ю линию терапии (наиболее распространенную схему ХЛТ) с добавлением бемипарина в профилактической дозе или без него.

Антинеопластический эффект может обеспечиваться путем различных механизмов, таких как ингибирование пролиферации и индуцирование апоптоза опухолевых клеток, подавление ангиогенеза и ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса, предотвращение метастатического распространения опухоли посредством адгезии злокачественных клеток к эндотелию или белкам экстрацеллюлярного матрикса. Важно, что для проявления многих вышеуказанных эффектов ключевое значение отводится длине цепи и молекулярному весу НМГ, а как известно, бемипарин имеет самый низкий молекулярный вес среди клинически доступных НМГ (3500 Да).

В исследованиях in vitro было установлено, что добавление бемипарина к культуре эндотелиоцитов, предварительно инкубированных с супернатантом различных опухолевых клеток, значительно ингибирует ангиогенез. Примечательно, что в исследовании ABEL повышение выживаемости, наблюдаемое у пациентов группы бемипарина, не ассоциировалось с более высокой частотой ответа опухоли на ХЛТ. Это поддерживает гипотезу о том, что основной противоопухолевый эффект препарата in vivo обеспечивается не прямой циторедукцией, а предотвращением развития отдаленных метастазов. Кроме того, следует принимать во внимание существенное снижение ВТЭ в группе бемипарина частоты ВТЭ (как известно, у онкологических больных развитие ВТЭ ассоциируется с ухудшением прогноза злокачественного новообразования).

Таким образом, результаты исследования ABEL показали, что добавление бемипарина в дозе 3500 МЕ/сут к стандартной 1-й линии ХЛТ позволяет значительно продлить как безрецидивную, так и общую выживаемость пациентов с МКРЛ без значимых побочных эффектов. Следует подчеркнуть очень существенную разницу в показателях ВБП и ОВ – увеличение в группе бемипарина на 13,5 и 38 мес соответственно.

Результаты исследования ABEL:

Lecumberri R., Lopez Vivanco G., Font A. et al. Adjuvant therapy with bempiparin in patients with limited-stage small cell lung cancer: results from the ABEL study. Thromb Res. 2013; 132 (6): 666-70.

Подготовил **Алексей Терещенко**

Комментирует заведующий отделением анестезиологии и интенсивной терапии Национального института рака (г. Киев), доктор медицинских наук Иван Иванович Лесной:



– В исследовании ABEL получены статистически значимые результаты, подтверждающие, что сочетанное использование химиотерапии и бемипарина существенно увеличивает выживаемость онкологических больных по сравнению с применением только химиотерапии. Кроме того, частота осложнений, связанных с применением бемипарина, в этом исследовании существенно не повышалась при его комплексном использовании с химиотерапией.

Следует отметить, что противоопухолевая эффективность низкомолекулярных гепаринов (НМГ) известна ученым в течение достаточно продолжительного времени. Показано, что такие их свойства распространяются не только на мелкоклеточный рак легкого, как в исследовании

ABEL, но и на другие виды рака. Непосредственный механизм противоопухолевой активности НМГ до настоящего времени остается не изученным, предложенные гипотезы требуют проверки.

Результаты ранних экспериментальных исследований на животных продемонстрировали, что гепарин может подавлять опухолевый рост, метастазирование и ангиогенез, а также увеличивать показатели выживаемости. В дальнейшем было обнаружено, что противоопухолевая активность НМГ значительно превышает таковую не фракционированного гепарина, т.е. она обратно зависит от молекулярной массы (повышается со снижением размеров молекулы).

Сегодня мы не можем рекомендовать данную группу препаратов для противоопухолевой терапии. На этот счет не существует соответствующих рекомендаций, как и достоверных доказательных данных, свидетельствующих о том, что НМГ обладают самостоятельным противоопухолевым эффектом. В то же время под воздействием этих препаратов в сочетании с основным лечением достоверно увеличивается выживаемость, улучшается качество жизни пациентов, уменьшается метастазирование при разных видах опухолей, эффективно предотвращаются тромбоэмболические осложнения.

Как известно, в онкологической практике рекомендуется продолжительное использование НМГ в послеоперационном периоде с целью профилактики тромбообразования. Венозная тромбоэмболия является очень частым осложнением у онкологических пациентов и является второй по встречаемости причиной смерти. В рандомизированном исследовании CANBESURE была доказана целесообразность продленной тромбопрофилактики (4 нед) у онкологических больных, перенесших радикальные или паллиативные хирургические вмешательства на брюшной полости или полости малого таза. С этой целью применялся НМГ бемипарин, эффективность и безопасность которого известны. В других исследованиях было показано увеличение общей выживаемости пациентов с солидными опухолями поздних стадий без тромбоэмболических заболеваний в анамнезе, которые получали продленную тромбопрофилактику.

Согласно современным рекомендациям, минимальная продолжительность применения НМГ составляет 28 дней, а при обширных вмешательствах, отягощенном анамнезе – даже дольше (2-3 мес и более). В свою очередь, результаты исследования ABEL свидетельствуют о том, что применение бемипарина целесообразно и в сочетании с химиотерапией. Таким образом, диапазон применения НМГ расширился далеко за пределы профилактики послеоперационных осложнений.

В Украине в настоящее время доступны разные препараты гепарина, каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки. Если говорить об онкологической практике, результаты международных исследований подтверждают, что у такой категории больных наиболее эффективно применение бемипарина как НМГ II поколения, обладающего наименьшей молекулярной массой. Доказательные данные в отношении данного препарата свидетельствуют о дополнительных его преимуществах, которые проявляются именно у онкологических больных.

Особенно эффективным добавление НМГ может быть у пациентов с ранними стадиями рака и большей ожидаемой продолжительностью жизни. В составе паллиативного лечения, как показали исследования, адекватная тромбопрофилактика позволяет продлить жизнь и повысить ее качество. Первые результаты исследования ABEL, относящиеся к главным конечным точкам, оказались достаточно убедительными; окончательные данные этого исследования ожидаются в 2015 г.

Подготовила **Катерина Котенко**