

Бевацизумаб в лечении HER2-негативного метастатического рака молочной железы: современные данные об эффективности и безопасности

Л.Г. Жукова

Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина РАМН, Москва

В 2008 г. бевацизумаб (Авастин) в комбинации с паклитакселом был одобрен к применению в 1-й линии лечения HER2-негативного метастатического рака молочной железы (мРМЖ). Регистрация препарата в США [1], Европе [2] и России была проведена на основании результатов исследования E2100 [3], включившего 722 больных диссеминированным раком молочной железы (РМЖ), которые ранее не получали химиотерапии (ХТ) по поводу метастатической формы заболевания. Больные рандомизировались на две группы: монотерапию паклитакселом 90 мг/м² (дни 1, 8, 15, каждые 4 нед) или паклитакселом в аналогичном режиме в комбинации с бевацизумабом 10 мг/кг каждые 2 нед. Лечение проводилось либо до прогрессирования заболевания или до развития непереносимой токсичности.

Как по данным исследователей [4], так и при независимой оценке [5] отмечено статистически достоверное увеличение медианы времени до прогрессирования – ВДП (11,3 мес против 5,8 мес, HR=0,42; $p<0,001$) и значимое увеличение общей эффективности (50% против 22%; $p<0,0001$) у больных, получавших комбинацию бевацизумаба с паклитакселом, по сравнению с монотерапией паклитакселом. Одногодичная выживаемость также была статистически достоверно выше в группе комбинированного лечения (81,4% против 74%; $p=0,017$). Статистически достоверных различий в общей выживаемости (ОВ) не отмечено (26,5 мес против 24,8 мес, HR=0,87; $p=0,14$; табл. 1, рис. 1).

Включение в схему лечения бевацизумаба не привело к значимому увеличению частоты или степени тяжести побочных эффектов. Большинство побочных эффектов было минимальным, редко приводило к прекращению терапии или изменению режима лечения и не оказывало значимого влияния на качество жизни больных. Нежелательные явления, специфические для терапии бевацизумабом (артериальная гипертензия, протеинурия), встречались редко [6].

В настоящее время мы располагаем результатами еще двух рандомизированных исследований (AVADO и RIBBON-1), подтвердивших эффективность бевацизумаба в комбинации с ХТ 1-й линии лечения HER2-негативного мРМЖ в отношении непосредственной эффективности и ВДП заболевания, а также результатами исследования AT-HENA, подтвердившего безопасность применения бевацизумаба с таксансодержащей ХТ.

В исследовании AVADO проведено сравнительное изучение эффективности и переносимости двух разных дозовых режимов бевацизумаба в комбинации с доцетакселом по сравнению с монотерапией доцетакселом в качестве 1-й линии лечения мРМЖ или рецидивирующего HER2-негативного РМЖ. Дополнительно в этом исследовании изучали значение продолжения использования бевацизумаба как в качестве поддерживающей терапии (после прекращения ХТ), так и в комбинации с другими режимами ХТ после прогрессирования заболевания [7].

Включенные 736 больных были распределены на 3 группы: 1) доцетаксел 100 мг/м² внутривенно + плацебо внутривенно каждые 3 нед; 2) доцетаксел 100 мг/м² внутривенно + бевацизумаб 7,5 мг/кг внутривенно каждые 3 нед; 3) доцетаксел 100 мг/м² внутривенно + бевацизумаб 15 мг/кг внутривенно каждые 3 нед. В отличие от E2100 в



данном исследовании число курсов лечения доцетакселом было ограничено девятью. Терапия бевацизумабом или плацебо могла быть продолжена и после прекращения применения доцетаксела. Также допускалось продолжение применения бевацизумаба в комбинации с другим режимом ХТ и при прогрессировании болезни.

На момент проведения финального анализа медиана наблюдения составила 25 мес. Как и в исследовании E2100, добавление в 1-ю линию лечения бевацизумаба позволило статистически достоверно увеличить частоту достижения объективного ответа, причем следует отметить, что эффект был выше у больных, получивших более высокую дозу бевацизумаба: 46% против 55% против 64%, $p=0,0739$ при сравнении группы монотерапии доцетакселом и группы бевацизумаб 7,5 мг/кг ($p=0,0003$) и при сравнении группы монотерапии доцетакселом и группы бевацизумаба 15 мг/кг соответственно. Также отмечено, что медиана длительности эффекта у больных, получавших бевацизумаб, составила 8,1 и 8,3 мес соответственно для двух дозовых режимов бевацизумаба и 6,6 мес при использовании монотерапии доцетакселом.

Выживаемость без прогрессирования (ВБП) была статистически значимо выше в обеих группах, включавших бевацизумаб, по сравнению с монотерапией доцетакселом, причем выживаемость у больных, получавших бевацизумаб в дозе 15 мг/кг, была лучше, чем у больных из группы бевацизумаба 7,5 мг/кг [8]. Медиана ВДП составила 10 мес для группы бевацизумаба 15 мг/кг; 9 мес – для группы бевацизумаба 7,5 мг/кг и 8,1 мес – для группы монотерапии доцетакселом (HR=0,67 и $p=0,0002$ при сравнении групп монотерапии и бевацизумаб 15 мг/кг; HR=0,80 и $p=0,045$ при сравнении групп монотерапии и бевацизумаба 7,5 мг/кг); рис. 2 [7].

Одногодичная выживаемость по группам составила 76% в группе доцетаксел + плацебо, 81% – при комбинации доцетаксела и бевацизумаба в дозе 7,5 мг/кг и 84% – при дозе бевацизумаба 15 мг/кг. ОВ во всех трех группах не различалась и составила около 31 мес (см. табл. 1).

При интерпретации этих результатов следует учитывать, что в исследовании AVADO после прогрессирования заболевания допускалось назначение бевацизумаба больным, исходно рандомизированным в группу монотерапии доцетакселом, а также продолжение применения бе-

вацизумаба в качестве поддерживающего лечения или с другим режимом ХТ в случае прогрессирования. Так, при анализе ВДП после завершения терапии доцетакселом в рамках исследования AVADO [9], медиана ВДП оказалась достоверно больше у больных, исходно рандомизированных в группы комбинации доцетаксела с бевацизумабом: 2,6 мес у больных, получавших доцетаксел + плацебо, 4,2 мес – в группе получавших бевацизумаб 7,5 мг/кг и 4,4 мес – в группе бевацизумаб 15 мг/кг. Более того, при оценке ВДП у 469 больных, включенных в исследование AVADO, которые после завершения терапии доцетакселом получили как минимум еще одну дозу бевацизумаб/плацебо, оказалось, что у получавших бевацизумаб в дозе 15 мг/кг ВДП составило 5,9 мес, 7,5 мг/кг – 5,3 мес, а у получавших плацебо после завершения курса доцетаксела – 4,3 мес.

При анализе безопасности комбинации доцетаксела и бевацизумаба новых, не характерных для этих препаратов, нежелательных явлений не отмечено. Добавление бевацизумаба к доцетакселу не привело к значимому увеличению частоты и выраженности побочных эффектов, характерных для каждого препарата в отдельности, а также не привело к увеличению частоты модификации режима вследствие токсичности.

Результаты исследования AVADO подтвердили, что для терапии РМЖ оптимальной является доза бевацизумаба, эквивалентная 5 мг/кг в неделю, т.е. либо 10 мг/кг каждые 2 нед (зарегистрированный режим для США, Европы и России), либо 15 мг/кг каждые 3 нед (зарегистрированный режим для Европы и России).

Третьим рандомизированным исследованием по изучению эффективности и безопасности бевацизумаба в комбинации с разными режимами ХТ в 1-й линии лечения HER2-негативного мРМЖ является исследование RIBBON-1. В 2009 г. были доложены предварительные результаты этого исследования [10], в котором после рандомизации пациентов в соотношении 2:1 включали в две лечебные группы: 1) ХТ + бевацизумаб (15 мг/кг день 1, каждые 3 нед) или 2) ХТ + плацебо. В качестве ХТ использовали стандартные режимы на основе таксанов (доцетаксел или паклитаксел), антрациклинов (FEC, FAC, AC, EC) и капецитабина. Режим ХТ исследователи выбирали произвольно. Как и в исследовании AVADO, после прогрессирования болезни пациенты могли продолжить или начать терапию бевацизумабом в открытой фазе исследования совместно с ХТ 2-й линии.

И в этом исследовании продемонстрировано значимое увеличение частоты достижения объективного ответа и увеличение медианы ВДП у больных, получавших комбинацию бевацизумаба с ХТ, причем независимо от ее режима (см. таблицу). Медиана ВДП в группах больных, получавших ХТ на основе таксанов с бевацизумабом, составила 9,2 и 8,2 мес соответственно ($p=0,0547$), получавших антрациклины – 9,2 и 7,9 мес соответственно ($p<0,0001$) и у больных, получавших капецитабин + бевацизумаб – 8,6 и 5,7 мес соответственно ($p=0,0002$). На момент публикации в 2009 г. результатов промежуточного анализа исследования RIBBON-1 медиана наблюдения составляла 15,6

мес в группе капецитабина и 19,2 мес в группе таксаны/антрациклины. Сведений об ОВ на тот момент представлено не было.

Профиль токсичности характеризовался специфическими для бевацизумаба нежелательными явлениями, которые привели к прекращению терапии исследуемым препаратом (бевацизумаб/плацебо) в 11,9% случаев – при использовании в комбинации с капецитабином, в 24,1% случаев при комбинации с таксанами и в 14,3% – при комбинации с антрациклинами.

Безопасность и эффективность бевацизумаба в комбинации с таксаносодержащими режимами ХТ в 1-й линии лечения HER2-негативного мРМЖ подтверждены еще в одном нерандомизированном исследовании – ATHENA. В него были включены 2027 пациентки, которые получили

Рис. 2. Исследование AVADO: ВБП. а – группа монотерапии доцетакселом против комбинации доцетаксела с бевацизумабом 7,5 мг/кг; б – группа монотерапии доцетакселом против комбинации доцетаксела с бевацизумабом 15 мг/кг.

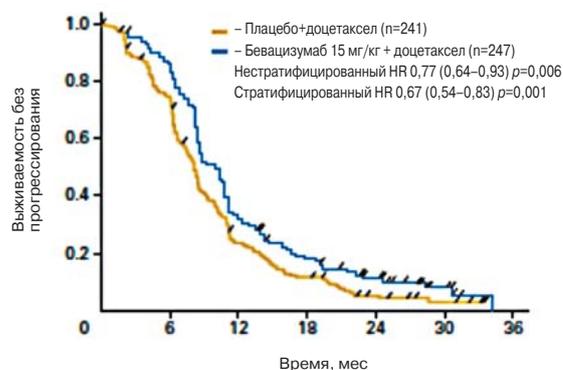
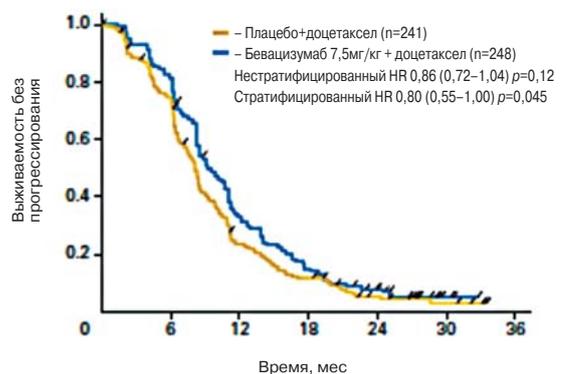


Таблица 1. Результаты рандомизированных исследований с включением бевацизумаба в 1-й линии лечения HER2-негативного мРМЖ

Исследование	Общий ответ		ВДП		ОВ, мес	Годичная выживаемость, %
	%	p	медиана, мес	HR		
E2100						
П	22	<0,001	5,8	0,42	24,8	74
П + Бев	50		11,3		26,5	81,4
AVADO						
Д	46	0,0739	8,1	0,8	31,9	76
Д + Бев 7,5 мг/кг	55		9,0		30,8	81
Д + Бев 15 мг/кг	64	0,0003	10,0	0,67	30,2	84
RIBBON-1						
Т/А	38	0,0054	8,3	0,77	23,8	83
Т/А + Бев	51		10,7		25,2	81
К	24	0,0097	6,2	0,68	21,2	74
К + Бев	35		9,8		29,0	81

Примечание. П – паклитаксел, Бев – бевацизумаб, Д – доцетаксел, Т/А – таксаны/антрациклины, К – капецитабин.

Таблица 2. Характеристика больных, включенных в метаанализ

Характеристика	Группы сравнения	
	ХТ + бевацизумаб (n=1439)	ХТ (n=1008)
Средний возраст, лет	56	55
Больные с РЭ-/РП-/HER-2-, %	25	26
Безрецидивный интервал менее 24 мес, %	37	39
Предшествующее адьювантное лечение, %		
таксаны	24	22
антрациклины	48	52
Висцеральные метастазы, %	69	71
≥3 зон метастазирования, %	41	38

Таблица 3. Эффективность комбинации бевацизумаба с ХТ

Результат	Группы сравнения	
	ХТ + бевацизумаб (n=1439)	ХТ (n=1008)
Медиана ВБП, мес	9,2	6,7
HR (95% ДИ)	0,64 (0,57–0,71)	
Общая эффективность, %*	49	32
Медиана ОВ, мес	26,7	26,4
HR (95% ДИ)	0,97 (0,86–1,08)	
Одногодичная выживаемость, %	82	77

Примечание. ДИ – доверительный интервал. *Только для имевших измеряемые проявления болезни.

Таблица 4. Нежелательные явления 3-й и более степени, отмеченные более чем у 2% больных, включенных в метаанализ

Вид токсичности не менее 3-й степени, %	Группы сравнения	
	ХТ + бевацизумаб (n=1679)	ХТ (n=982)
Нейтропения	10,0	7,1
Фебрильная нейтропения	6,5	3,5
Сенсорная нейропатия	9,5	8,5
Гипертензия	9,0	1,2
Венозные тромбоземболические события	2,8	3,8
Протеинурия	2,3	0

разные таксаносодержащие режимы в комбинации с бевацизумабом в дозе, эквивалентной 5 мг/кг в неделю. По результатам этого исследования, единственного максимально приближенного к условиям реальной клинической практики, медиана ВДП составила 9,5 мес, причем профиль безопасности бевацизумаба соответствовал таковому в ранее проведенных рандомизированных исследованиях E2100 и AVADO. Важным наблюдением в этом исследовании оказалась безопасность применения бевацизумаба при метастазах в центральную нервную систему (ЦНС). Во время исследования у 3,9% включенных больных были выявлены метастазы в ЦНС, при этом ни одного случая кровоизлияния в ЦНС отмечено не было.

Таким образом, к настоящему времени эффективность и безопасность комбинаций разных режимов ХТ с бевацизумабом в качестве 1-й линии лечения мРМЖ были оценены в трех больших рандомизированных исследованиях: E2100, AVADO и RIBBON-1. Во всех трех исследованиях бевацизумаб (в комбинации с таксан-, антрациклин- и капецитабинсодержащими режимами) показал возможность улучшения ВБП (первичная цель исследований). Несмотря на то что дизайном этих исследований не было предусмотрено выявление преимуществ в ОВ, она была заявлена в качестве вторичной цели. Для оценки влияния бевацизумаба на этот показатель был проведен метаанализ [11], включивший данные 2447 пациенток (1439 – бевацизумаб + ХТ и 1008 – ХТ), участвовавших в этих исследованиях (из исследования AVADO в метаанализ не были включены больные, получавшие бевацизумаб в дозе 7,5 мг/кг).

Характеристики пациенток были хорошо сбалансированы между группами: средний возраст 56 лет, рецептор-позитивные опухоли – 73%, предшествующая адьювантная ХТ – 62%, не менее 3 областей метастатического поражения – 40% (табл. 2).

Медиана длительности наблюдения за больными составляла 29 мес для исследования AVADO, 23–26 мес – для

RIBBON-1 и 36 мес – для исследования E2100. При объединении данных исследований показано, что добавление бевацизумаба к ХТ 1-й линии приводит к увеличению медианы ВБП (по сравнению только с химиотерапией) с 6,7 до 9,2 мес (HR=0,64; $p<0,0001$). Однако медиана ОВ больных, получавших и не получавших бевацизумаб, оказалась сопоставимой и при обобщенном анализе данных (26,7 мес против 26,4 мес соответственно, HR=0,97; $p=0,56$). В то же время однолетняя ОВ была статистически значимо больше в группе больных, получавших бевацизумаб (81,6% против 76,5% в группе контроля; $p=0,003$; см. табл. 3).

Результаты были сопоставимы в ключевых подгруппах метаанализа, выделенных в зависимости от известных прогностических факторов (возраст, рецепторный статус опухоли, количество областей метастатического поражения и др.).

Таким образом, метаанализ подтвердил данные отдельных исследований о наличии противоопухолевой активности бевацизумаба при лечении мРМЖ. Безусловно, препарат позволяет увеличить непосредственную эффективность ХТ и замедлить прогрессирование опухоли у ряда больных диссеминированным РМЖ. При этом добавление бевацизумаба не приводит к значимому увеличению токсичности лечения (табл. 4).

К сожалению, следует признать, что бевацизумаб, как и большинство других противоопухолевых препаратов, в настоящее время назначается эмпирически. При таком подходе препарат получают и больные, которые, безусловно, выигрывают от его назначения (таргетная популяция больных), и пациенты, опухоли которых к бевацизумабу не чувствительны. Выделение пациентов с чувствительными к терапии бевацизумабом опухолями могло бы значимо увеличить эффективность использования препарата, однако, к сожалению, известные нам до настоящего времени клинические и молекулярные характе-

ристики не позволяют прогнозировать эффективность (или неэффективность) бевацизумаба у конкретного больного (так как это, например, происходит при назначении гормональной терапии или трастузумаба).

Необходимо признать, что отсутствие увеличения ОБ больных РМЖ характерно и для других препаратов, обладающих антиангиогенной активностью, что скорее всего обусловлено теми же причинами: в отличие от возможности предсказания эффективности других таргетных препаратов, например антиэстрогенов и трастузумаба, мы не имеем ни одного маркера, позволяющего прогнозировать эффективность антиангиогенных препаратов. В связи с этим в настоящее время усилия исследователей должны быть направлены на поиск прогностических факторов, позволяющих выявлять больных с чувствительными к антиангиогенным препаратам опухолями.

Учитывая клиническое значение бевацизумаба для лечения больных мРМЖ, до выявления этих предсказательных факторов препарат можно назначать всей популяции больных метастатическим HER2-негативным РМЖ (чтобы обеспечить возможность проведения дополнительного эффективного лечения больным с чувствительными к бевацизумабу опухолями).

Литература

1. Genentech, Inc. US Prescribing Information for Avastin. 2009; http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/125085s0168lbl.pdf.
2. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Avastin Summary of Product Characteristics. 2009; <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/avastin/emea-combinedb582en.pdf>.
3. Miller K, Wang M, Gralow J et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 2666–76.
4. Gray R, Bhattacharya S, Bowden C et al. Independent review of E2100: a phase III trial of bevacizumab plus paclitaxel versus paclitaxel in women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4966–72.
5. Klencke B, Bhattacharya S, Samant M et al. Independent review of E2100 validates progression-free survival (PFS) improvement with the addition of bevacizumab (B) to paclitaxel (P) as initial chemotherapy for metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol* 2008; 26: 50s (Abstr 1036).
6. Wagner L, Wang M, Miller K et al. Health-related quality of life among patients with metastatic breast cancer receiving paclitaxel versus paclitaxel plus bevacizumab: results from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) study E2100. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 100 (Suppl. 1): S239 (abstr).
7. Miles DW, Chan A, Dirix LY et al. Phase III study of bevacizumab plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel for the first-line treatment of HER2-negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010 (in press).
8. Miles DW, Chan A, Romieu G et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of bevacizumab with docetaxel or docetaxel with placebo as first-line therapy for patients with locally recurrent or metastatic breast cancer (mBC): AVADO. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1008s (Abstr LBA1011).
9. Fumoleau P, Greil R, Rayson D et al. Bevacizumab maintenance therapy significantly delays disease progression or death compared with placebo in the AVADO trial. *SABCS 2008*. post.903.
10. Robert N, Dieras V, Glaspy J et al. RIBBON-1: Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab (B) for first-line treatment of HER2-negative locally recurrent or metastatic breast cancer (MBC). *ASCO Annual Meeting 2009*; 27 (15 Suppl.): Abstr. 1005.
11. O'Shaughnessy J, Miles D, Gray RJ. A meta-analysis of overall survival data from three randomized trials of bevacizumab (BV) and first-line chemotherapy as treatment for patients with metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol* 2010 (suppl; abstr 1005).

— * —