

E. Galfrascoli
S. Piva
M. Cinqini
A. Rossi
N. La Verde
A. Bramati
A. Moretti
A. Manazza
G. Damia
V. Torri
G. Muserra
G. Farina
M.C. Garassino

On behalf of ORION
Collaborative Group

Ключевые слова:

метастатический
колоректальный рак,
химиотерапия, бевацизумаб
(Авастин), безопасность,
эффективность,
рандомизированные клинические
исследования, метаанализ.

СООТНОШЕНИЕ ТОКСИЧНОСТИ И ПРЕИМУЩЕСТВ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БЕВАЦИЗУМАБА ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ РАКЕ ТОЛСТОЙ КИШКИ: МЕТААНАЛИЗ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ

Резюме. Проведен систематический обзор и метаанализ, изучающий использование бевацизумаба (Бев) при метастатическом колоректальном раке. В анализ включены данные исследований, в которых принимали участие 3385 пациентов. Первичной конечной точкой была безопасность терапии, вторичными конечными точками — общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования заболевания. Относительные риски (ОР) для побочных эффектов рассчитывали с 95% доверительным интервалом (ДИ), с использованием метода обратной дисперсии. Для статистически значимых ОР определяли число обследуемых, которых необходимо дополнительно включить в группу Бев для нанесения вреда одному дополнительному пациенту в сравнении с контролем (*number needed to harm* — *NNH*). Значимое повышение ОР наблюдалось только для гипертензии (относительный риск 2,98, 95% ДИ 2,32–3,84), гастроинтестинальных перфораций (5,04, 95% ДИ 1,72–14,79) и кровотечений (2,07, 95% ДИ 1,19–3,62). Бев значимо улучшал как общую (ОР 0,80, 95% ДИ 0,71–0,91), так и беспрогрессивную выживаемость (ОР 0,62, 95% ДИ 0,52–0,74). Количество пациентов, которых необходимо дополнительно пролечить (*number needed to treat* — *NNT*) в группе Бев для достижения 1 дополнительного случая ОВ в сравнении с контролем составило 12, в то время как показатель *NNH* для разных побочных эффектов колебался в пределах 2–124. Полученные результаты демонстрируют, что преимущества терапии Бев перевешивают его возможную токсичность. Данных достаточно для подтверждения целесообразности использования Авастина при метастатическом колоректальном раке.

Колоректальный рак (КРР) является второй по частоте причиной смерти среди всех форм рака; 20–25% пациентов имеют метастазы на момент установления диагноза [1].

Бевацизумаб (Бев) — рекомбинантные гуманизированные МкАТ к фактору роста эндотелия сосудов (VEGF) — на сегодняшний день является наиболее распространенным антиангиогенным агентом для лечения некоторых форм опухолей, в частности для 1-й линии терапии пациентов с метастатическим раком толстой кишки (мРТК) [2]. В нескольких рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) была показана способность Бев в комбинации с химиотерапевтическими препаратами улучшать клинический ответ, беспрогрессивную выживаемость (БВ) и общую выживаемость (ОВ) пациентов с мРТК [3, 4]. В то же время антиангиогенные средства имеют известный классоспецифический профиль токсичности, включая гипертензию, тромбоз, артериальные тромбоземболические события, геморрагии, осложнения при заживлении ран, гастроинтестинальную перфорацию (ГИП) и протеинурию [5]. В двух метаа-

нализах рассматривали возможность повышения риска возникновения тромбоземболии [6], гипертензии и протеинурии [7], в третьем — всех зарегистрированных побочных эффектов (ПЭ) препарата [8]. Однако в вышеупомянутых работах [6, 7] данные были собраны независимо от формы и стадии опухолевого процесса. Кроме того, эти метаанализы отличались высокой гетерогенностью, и просчитанные относительные риски (ОР) ПЭ зависели не только от препарата, но и клинических особенностей заболевания. Так, ОР венозной тромбоземболии в метаанализе [6] варьировал в зависимости от типа опухоли, в частности, было обнаружено повышение частоты тромбоземболии у пациентов с КРР. Частота возникновения ПЭ вследствие приема Бев невелика, но их характерной особенностью является внезапность проявлений. Несмотря на существование четких рекомендаций с указанием пациентов, которые не должны проходить терапию Бев [5], полностью избежать возникновения ПЭ не представляется возможным. В некоторых случаях появление ПЭ может быть неожиданным, что делает терапию в большей степени опасной,

чем эффективной. Следовательно, важным является не только выявление пациентов с повышенным риском возникновения ПЭ, но и анализ соотношения риска/преимуществ терапии.

Целью метаанализа, проведенного в 2010 г., было определение ОР всех ПЭ Бев и их оценка в сравнении с общей эффективностью его включения в схемы лечения пациентов с РТК.

Проанализированы данные РКИ, в которых проводили сравнение использования только химиотерапии (ХТ) и ХТ в сочетании с Бев у пациентов с мРТК, представленных в базах данных «PubMed», «Medline», «Cancer-Lit», «Embase», «Cochrane Library», а также данных РКИ, представленных на конференциях Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology — ASCO), Американского общества клинической гастроинтестинальной онкологии (ASCO Gastro-Intestinal), Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology — ESMO), на Всемирном конгрессе по гастроинтестинальному раку (World Congress on Gastrointestinal Cancer — WGI), Европейской конференции по раку (European Cancer Conference — ECCO), которые проводились до марта 2010 года. Гетерогенность изучаемых исследований была связана с режимом ХТ; линией ХТ; способом введения препаратов; дозой Бев; длительностью периода наблюдения; качеством исследования. Первичной конечной точкой был профиль безопасности комбинации Бев + ХТ (основная группа) в сравнении с применением только ХТ (контрольная группа). Для анализа безопасности были рассмотрены следующие ПЭ: прекращение терапии, гипертензия, протеинурия, кровотечения (все случаи и отдельно гастроинтестинальные), артериальные тромботические события, легочная эмболия, случаи глубокой венозной тромбоземболии, диарея, перфорации/фистулы (все случаи и отдельно ГИП) и лейкопения. Вторичными конечными точками были ОВ и БВ. Для описания конечного профиля риск/преимущество использовали показатели NNT и NNH.

Из каждого исследования была взята информация о количестве нежелательных событий и количестве пациентов, у которых развились ПЭ, в контрольных и основных группах. Согласно стандартным критериям (Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 — СТСАЕ) все случаи токсичного действия были сгруппированы в G3-G4 (т.е. тяжелая степень или угрожающее жизни событие соответственно) или «любая степень тяжести» (G1-G4, для некоторых ПЭ — G3-G5 и G1-G5) [9]. ОР для всех зарегистрированных ПЭ подсчитывали с 95% доверительным интервалом (ДИ) с использованием метода обратной дисперсии. В связи с высоким уровнем гетерогенности включенных в обзор исследований использовали модель случайных эффектов для комбинированных ОР. Если ОР исследуемого ПЭ достигали статистической значимости, подсчитывали NNT с их относительными ДИ.

Касательно показателей эффективности, то для каждого исследования ОР с 95% ДИ подсчитывали с использованием соответствующего метода, выбор которого зависел от данных, представленных в публикации (преимущественно использовали логарифмический ранговый критерий). Если единственно доступные данные о выживаемости были представлены лишь графически, брали из них показатели выживаемости за определенное время для реконструкции оценки ОР с предположением, что частота цензурирования пациентов (количество пациентов, контакт с которыми был утрачен) была постоянной на протяжении периода наблюдения [10]. Индивидуальные оценки ОР были совмещены в общий ОР с применением метода обратной дисперсии. NNT подсчитывали таким же образом, как и NNH. Для тестирования статистической гетерогенности в исследованиях использовали Q-тест Кокрана с порогом значимости $\alpha = 0,1$. Плохо согласованные данные оценивали с использованием индекса I^2 .

Результаты поиска публикаций о РКИ по проблеме. Поиск литературы выявил 37 исследований, 10 из которых были исключены на начальной стадии в связи с дублированием публикаций [13–22], еще 10 — в связи с отсутствием рандомизации [23–32]. Из 17 потенциально удовлетворяющих требованиям доказательной медицины РКИ 6 были исключены по следующим причинам: в 5 работах отсутствовали данные о безопасности [33–37]; в 1 не исследовался Бев [38]. Из оставшихся 11 РКИ 5 не вошли в метаанализ в связи с отсутствием контрольной группы [39–43]. Всего в анализ безопасности и эффективности Бев было включено 6 РКИ, в которых приняли участие 3385 пациентов [3, 4, 44–47] (табл. 1, 2)

Безопасность использования Бев. Пациенты с мРТК, которые принимали Бев, имели повышенный риск развития гипертензии. Этот показатель был увеличен относительно гипертензии любой степени (ОР 2,98, 95% ДИ 2,32–3,84, $p < 0,00001$), а также G3-G4 (ОР 4,27, 95% ДИ 2,80–6,51 $p < 0,00001$). Если говорить о протеинурии, было зарегистрировано небольшое повышение ОР для любой степени тяжести (ОР 1,88, 95% ДИ 1,19–2,97, $p = 0,007$) и среднее повышение этого показателя (но статистически не значимое) для G3-G4 (ОР 2,14, 95% ДИ 0,66–6,95, $p = 0,21$). Не обнаружили повышения риска для легочной эмболии (ОР 0,86, 95% ДИ 0,47–1,58, $p = 0,63$); в отношении венозных тромботических событий этот показатель был статистически незначимо увеличен (ОР 1,23, 95% ДИ 0,93–1,62, $p = 0,15$). ОР для артериальных тромботических событий (ишемия/инсульт) — 1,57 (95% ДИ 1,07–2,32, $p = 0,02$). Риск развития ГИП и фистул был достоверно повышен для любой степени тяжести (ОР 5,04, 95% ДИ 1,72014,79, $p = 0,003$). Несмотря на существенное повышение риска кровотечений G1-G4 (ОР 2,07, 95% ДИ 1,19–3,62, $p = 0,01$), риск G3-G4 кровотечений был повышен незначительно (ОР 1,69, 95% ДИ 0,91–3,12, $p = 0,09$). В наибольшей степени увеличение этого показателя коснулось гастроин-

Характеристика РКИ, вошедших в метаанализ

Автор	Год	Журнал	п, основная группа	п, контрольная группа	Схемы терапии	Доза BV (мг/кг)
Kabbinavar et al.[46]	2003	J Clin Oncol	68	35	BV+LV+FU LV+FU	35 случаев – 5,0 33 случая – 10
Hurwiz et al [45]	2004	N Engl J Med	402	411	IFL+плацебо IFL+BV FU+LV+BV	5,0
Kabbinavar et al [44]	2005	J Clin Oncol	104	105	FU+LV+BV FU+LV+плацебо	5,0
Giantonio et al [4]	2007	J Clin Oncol	286	291	BV+FOLFOX4 FOLFOX4 BV	10,0
Saltz et al [3]	2008	J Clin Oncol	699	701	BV+FOLFOX4 или XELOX плацебо+FOLFOX4 или XELOX	7,5 (с XELOX) 5,0 (с FOLFOX4)
Tebbutt et al [47]	2010	J Clin Oncol	157	156	BV+Cap BV+Cap+MMC Cap	7,5

LV – кальция фолинат, FU – флуороурацил, BV – бевацизумаб, IFL – иринотекан + флуороурацил + кальция фолинат, FOLFOX4 – флуороурацил + фоллиновая кислота + оксалиплатин, Cap – капецитабин, MMC – митомицин С.

Таблица 2

Данные об эффективности и ПЭ, использованные в метаанализе¹

Публикации	БВ (мес)	ОВ (мес)	Любые ПЭ любой степени тяжести (п)	Любые ПЭ G3–G4 (п)
[46]	7,4/5,2	21,5 (5 мг/кг BV) и 16,1 (10 мг/кг BV)/13,8	35 (5 мг/кг BV) и 32 (10 мг/кг BV)/35	26 (5 мг/кг BV) и 25 (10 мг/кг BV)/19
[45]	10,6/6,2	20,3/15,6	393/397	334/294
[44]	9,2/5,5	16,6/12,9	88 42	87/71
[4]	7,3/4,7	12,9/10,8	-	75/61
[3]	9,4/8,9	21,3/19,9	207/141	145/101
[47]	8,5 и 8,4/5,7	18,4 и 16,5/19,1	-	76 и 83/57

¹В числителе – показатели основной группы, в знаменателе – контрольной группы. BV – бевацизумаб.

тестинальных кровотечений (ОР 7,92, 95% ДИ 1,00–62,66, $p=0,05$). ОР для лейкопении любой степени тяжести составил 1,19 (95% ДИ 0,98–1,44, $p=0,08$) и для G3-G4 лейкопении – 1,18 (95% ДИ 0,97–1,43, $p=0,09$). Подсчитали также ОР для диареи G3-G4 и G1-G4, который составил 1,07 (95% ДИ 0,83–1,36) и 1,07 (95% ДИ 0,96–1,20, $p=0,22$) соответственно. Также оценили ОР для основных ПЭ, которые привели к прекращению терапии. Конечные результаты представлены на рис. 1.

Эффективность использования Бев. Информация об ОВ и БВ была представлена во всех 6 исследованиях (см. табл. 2). Анализ показал статистически значимое преимущество терапии с использованием Бев (ОР 0,80, 95% ДИ 0,71–0,91, $p=0,0004$) (рис. 2). Терапия с применением Бев значимо улучшала также БВ в сравнении с использованием только ХТ (ОР 0,62, 95% ДИ 0,52–0,74, $p<0,00001$). Однако была обнаружена значимая гетерогенность среди изучаемых исследований ($p=0,001$). Конечные результаты см. рис. 2.

Анализ соотношения «риск/преимущества» использования Бев. Конечные результаты анализа выражены в показателях NNT и NNH (табл. 3). NNT определяли для ОВ и БВ на протяжении 2 лет и 1 года соответственно. NNT для ОВ – 12 (95% ДИ 8–29), для БВ – 6 (95% ДИ 4–9). NNH для наиболее значимых ПЭ (артериальные тромбоэмболические события G3-G4; гипертензия G3-G4 и гипертензия любой тяжести; кровотечения, гастроинтестинальные кровотечения, ГИП любой тяжести; протеинурия любой тяжести, отмена Бев, связанная с ПЭ G3-G4, а также любая отмена Бев) представлены в табл. 3.

Таблица 3

Анализ соотношения «риск/преимущества» использования Бев

Показатель	ОВ (95% ДИ NNT)	БВ (95% ДИ NNT)
NNT	12 (8–29) после 2 лет	6 (4–9) после 1 года
NNH	ПЭ	NNH (95% ДИ NNH)
	G3–G4 артериальные тромбоэмболические события (инсульт)	73 (32–595)
	G3–G4 гипертензия	19 (11–35)
	Кровотечение любой тяжести	32 (13–181)
	ГИП любой тяжести	124 (36–694)
	ГИ кровотечение любой тяжести	21 (2–14286)
	Гипертензия любой тяжести	12 (8–18)
	Протеинурия любой тяжести	15 (7–68)
	G3–G4 отмена препарата	34 (17–238)
	Любая отмена препарата	27 (12–588)

NNT – number needed to treat – число пациентов, которых дополнительно необходимо пролечить для достижения 1 дополнительного положительного исхода в сравнении с контролем; NNH – number needed to harm – число пациентов, которых дополнительно необходимо пролечить для нанесения вреда 1 дополнительному пациенту в сравнении с контролем.

Авторы метаанализа отмечают, что КРР является крайне распространенным заболеванием, и Бев широко используют в качестве его стандартной терапии. Комбинация ХТ с Бев значимо увеличивает БВ и ОВ, и на сегодняшний день ни один таргентный препарат не демонстрирует подобных результатов. Метаанализ подтвердил преимущества Бев в отношении как ОВ, так и БВ; при этом NNT для ОВ и БВ – 12 и 6 соответственно. Однако анализ также показал, что использование Бев ассоциировано с повышенным риском развития некоторых ПЭ, в частности гипертензии, венозной тромбоэмболии, артериальных тромбоэмболических событий, протеинурии, ГИП или фистул, диареи. Гипертензия III–IV степени тяжести возникала у 8% обследуемых с 4-кратным повышением риска ее развития в сравнении с контрольной выборкой. Механизмы, лежащие в основе развития гипертензии, до конца не ясны. Скорее всего одну из

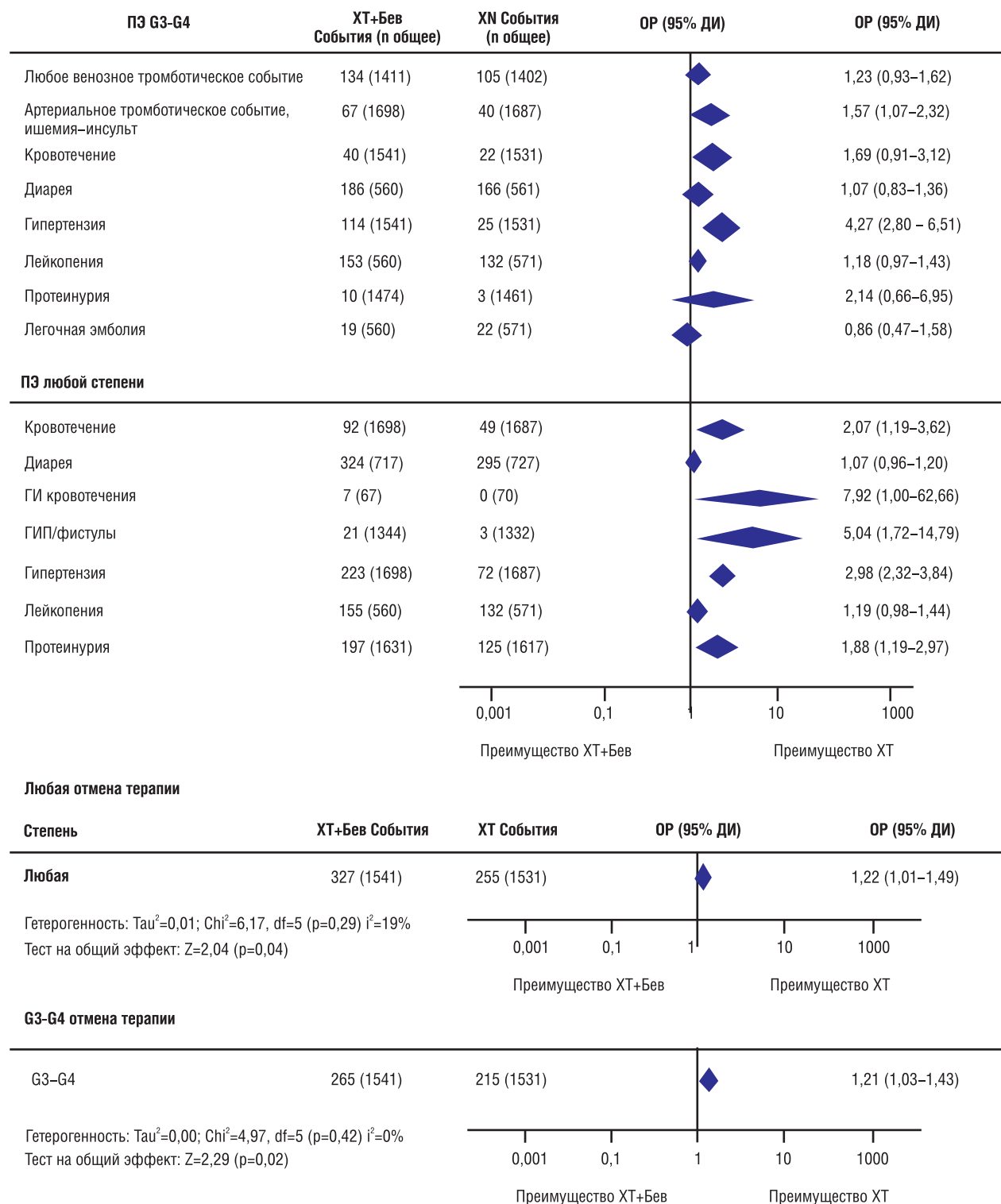


Рис. 1. ОР для основных ПЭ (любая степень тяжести и G3-G4) и ОР связанного с ПЭ

ключевых ролей играет отсутствие активации рецепторов VEGF, что индуцирует дисфункцию эндотелия капилляров и разреженность последних [48]. Гипертензия может возникнуть уже после первого приема Бев, но медиана ее развития — 4–5 мес от начала терапии [49]. По этой причине во время лечения важным является наблюдение за артериальным давлением (АД) как пациентов, которые имеют гипертензию в анамнезе, так и лиц без наличия этого заболевания. G3 гипертензия требует назначения дополнитель-

ных или модификации дозы уже назначенных антигипертензивных агентов. В большинстве случаев такую гипертензию корректируют назначением более одного препарата. Согласно результатам исследования «BRiTE» [50], включавшем 1445 пациентов, для больных без наличия гипертензии в базовом периоде в 55% случаев требуется назначение 1 антигипертензивного агента, в 38% — 2 и в 8% — более 3.

Несмотря на то что тяжелая гипертензия может привести к необходимости снижения дозы или отме-

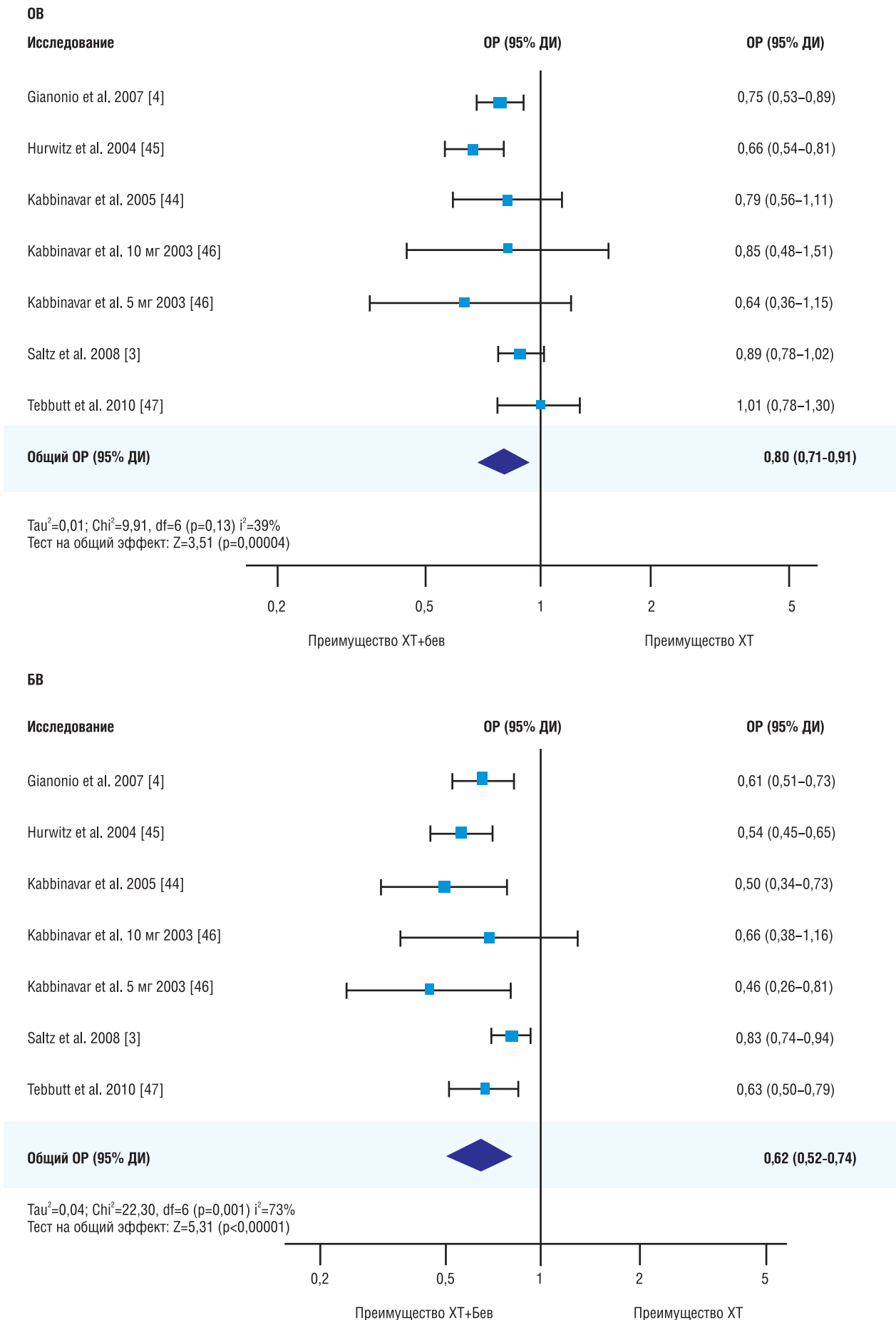


Рис. 2. ОВ и БВ в основной и контрольной группах исследований, включенных в метаанализ

ны Бев, только в редких случаях это состояние является непосредственной угрозой жизни пациента. Так, только в двух исследованиях были зарегистрированы летальные исходы (3 случая), непосредственно связанные с этим ПЭ. В большинстве случаев повышенный уровень АД хорошо корректировался медикаментозно. Более того, по мнению некоторых авторов, гипертензия, индуцированная Бев, может служить прогностическим фактором (объективного ответа и БВ) у пациентов, принимающих Бев в качестве терапии 1-й линии при распространенном КРР [51, 53]

Несмотря на небольшое повышение риска протеинурии у пациентов, использующих Бев, было зарегистрировано лишь несколько случаев возникновения G3-G4 протеинурии и ни одного случая нефротического синдрома. Как уже ранее сообщали в исследовании [52], протеинурия G2-G3 чаще возникает у пациентов, у которых уже развилась гипертензия. Это, вероятно, можно объяснить общими механизмами, вовлеченными в развитие протеинурии и гипертензии. В большинстве случаев протеинурия асимптоматична и может быть скорректирована назначением ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). В случае клинически значимой связи между гипертензией и протеинурией схема лечения должна включать препараты для каждого из этих состояний: в первую очередь следует рассмотреть вариант назначения ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина 2. Также для контроля G3 гипертензии могут быть назначены бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов и диуретики без снижения дозы или прекращения лечения Бев.

Не было зарегистрировано значимого повышения риска тромбоэмболий (ОР 0,86, 95% ДИ 0,47–1,58, $p=0,63$), однако значимое увеличение этого показателя можно увидеть в работе [6]: ОР 1,19; 95% ДИ 0,92–1,55. Это различие можно объяснить фактом, что в описываемый метаанализ включили дополнительно еще не опубликованное исследование N.С. Tebbutt и соавторов, не вошедшее в анализ [6]. G3-G4 тромбоэмболия возникла у 1,8% обследуемых, что говорит о приемлемом риске в сравнении с преимуществами Бев. Даже для тяжелой степени этого ПЭ риск фатальных событий очень низок, что согласовывается с данными, полученными в других работах. Несмотря на повышение риска артериальных тромботических событий (ОР 1,57; 95% ДИ 1,07–2,32), соответствующий показатель NNT составил 73, что говорит об относительной редкости возникновения этого нежелательного эффекта. Перечисленные выше ПЭ Бев ассоциированы с возрастом. Недавно проведенный субгрупповой анализ в исследовании «BRiTE» показал, что использование Бев с ХТ 1-й линии у пожилых пациентов имеет значительные терапевтические преимущества, и в этой работе не было обнаружено повышения риска ПЭ, за исключением риска артериальных тромботических событий [54]. Согласно руководству по профилактике тромботических событий ASCO для пациентов, принимающих Бев, не требуется специфической профи-

лактики, однако в некоторых исследованиях [55–57] таким пациентам для предупреждения артериальных тромботических событий назначали ацетилсалициловую кислоту и оральные антикоагулянты без значимого повышения риска геморрагии.

Более серьезным событием является ГИП, которая может угрожать жизни пациента, однако этот ПЭ также наблюдался редко. Влияние Бев на развитие ГИП трудно оценить; факторы риска для этого нежелательного события, ассоциированные с Бев, до конца не выяснены. Риск может варьировать в зависимости от типа опухоли, он значимо выше у пациентов с КРР [57]. Для снижения риска ГИП важным является определение пациентов, находящихся в группе высокого риска по этой патологии. Для этого необходима тщательная оценка анамнеза каждого пациента с детальным сбором информации о наличии дивертикулов, язв или радиационного облучения в прошлом, а также недавно проведенной сигмоидоскопии или колоноскопии. Кроме того, врачи должны проявлять бдительность относительно раннего обнаружения любых признаков перфорации, поскольку большинство ГИП возникают обычно на протяжении первых 6 мес терапии Бев [5, 58].

Согласно данным, полученным в исследованиях, в среднем 1 пациент из 34 прекращает терапию Бев после возникновения нежелательного события G3-G4. Еще раз подчеркнем, что мы не можем предвидеть, какой побочный эффект возникнет у того или иного пациента. Для разработки специфических тестов, предназначенных для оценки пациентов, которые находятся в группе высокого риска в отношении развития ПЭ, связанных с приемом Бев, и для дальнейшего снижения частоты серьезных нежелательных эффектов необходимо проведение научных исследований в дальнейшем.

Таким образом, преимущества терапии Бев перевешивают токсичность, которая при этом может возникнуть. В большинстве случаев ПЭ являются асимптоматичными и обратимыми при соответствующей терапии или отмене Бев, а угрожающие жизни нежелательные эффекты встречаются крайне редко. В будущем важно разработать предикторные модели для отбора пациентов, для которых препарат будет действенным, а также для исключения лиц с повышенным риском развития ПЭ. Это позволит повысить терапевтический индекс и избежать бесполезных расходов и тяжелых осложнений для пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, *et al.* Cancer statistics. CA Cancer J Clin 2008; **58**: 71–96.
2. Presta LG, Chen H, O'Connor SJ, *et al.* Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. Cancer Res 1997; **57**: 4593–9.
3. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, *et al.* Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in MCRC: a randomized phase III study. J Clin Oncol 2008; **26**: 2013–9.
4. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, *et al.* Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal can-

cer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007; **25**: 1539–44.

5. Genentech. Bevacizumab prescribing information (<http://www.gene.com/gene/products/information/oncology/avastin/>) [accessed Oct 27, 2008].

6. **Nalluri SR, Chu D, Keresztes R, et al.** Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *J Am Med Assoc* 2008; **300**: 2277–85.

7. **Zhu X, Wu S, Dahut WL, et al.** Risks of proteinuria and hypertension with bevacizumab, an antibody against Vascular Endothelial Growth Factor: systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2007; **49**: 186–93.

8. **Welch S, Spithoff K, Rumble RB, et al.** Bevacizumab combined with chemotherapy for patients with advanced colorectal cancer: a systematic review. *Ann Oncol* 2010; **21**: 1152–3.

9. Cancer Therapy Evaluation Program. Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0, DCTD, NCI, NIH, DHHS. March 31, 2003 (<http://ctep.cancer.gov>). Publish Date: December 12, 2003.

10. **Parmar MKB, Torri V, Steward L.** Extracting summary statistics to perform meta-analysis of the published literature for survival endpoints. *Stat Med* 1998; **17**: 2815–34.

11. Cochrane Collaboration. RevMan user guide 2004; Available from URL: (<http://www.ccims.net/download/revman/Documentation/User%20guide.pdf>).

12. **Higgins JPT, Green S.** Adverse effects for clinical trials. In: *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* version 5.0.2 [updated September 2009]. The Cochrane Collaboration; 2008.

13. **Kabbinavar FF, Hurwitz HI, Yi J, et al.** Addition of bevacizumab to fluorouracil-based first-line treatment of metastatic colorectal cancer: pooled analysis of cohorts of older patients from two randomized clinical trials. *J Clin Oncol* 2009; **27**: 199–205.

14. **Saltz LB, Lenz HJ, Kindler HL, et al.** Randomized phase II trial of cetuximab, bevacizumab, and irinotecan compared with cetuximab and bevacizumab alone in irinotecan-refractory colorectal cancer: the BOND-2 study. *J Clin Oncol* 2007; **25**: 4557–61.

15. **Kabbinavar FF, Hambleton J, Mass RD, et al.** Combined analysis of efficacy: the addition of bevacizumab to fluorouracil/leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005; **23**: 3706–12.

16. **Emmanouilides C, Pegram M, Robinson R, et al.** Anti-VEGF antibody bevacizumab (Avastin) with 5FU/LV as third line treatment for colorectal cancer. *Tech Coloproctol* 2004; **8** (Suppl. 1): 50–2.

17. **Kozloff MF, Sungue MM, Purdie DM, et al.** Safety and effectiveness of bevacizumab (BV) and chemotherapy (CT) in elderly patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): results from the BRiTE observational cohort study. In: Proc 44th Am soc clin oncol ann meet, May 30–June 3, 2008.

18. **Arnold D, Hinke A, Reinacher-Schick AC, et al.** Waterfall plot analysis of XELOX or XELIRI with cetuximab or bevacizumab in patients with advanced colorectal cancer (ACRC): combined analysis of two randomized first-line phase II trials of the AIO CRC study group. In: Proc 44th Am soc clin oncol ann meet, May 30 – June 3, 2008.

19. **Gruenberger T, Kaczirek K, Bergmann M, et al.** Progression-free survival in a phase II study of perioperative bevacizumab plus XELOX in patients with potentially curable metastatic colorectal cancer. In: Proc 44th Am soc clin oncol ann meet, May 30–June 3, 2008.

20. **Purdie DM, Berlin JD, Flynn PJ, et al.** The safety of long-term bevacizumab use: results from the BRiTE observational cohort study (OCS). In: Proc 44th Am soc clin oncol ann meet, May 30–June 3, 2008.

21. **Flynn PJ, Sungue MM, Purdie DM, et al.** Incidence of serious bleeding events (sBE) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) receiving bevacizumab (BV) as part of a first-line regimen: results from the BRiTE observational cohort study (OCS). In: Proc 44th Am soc clin oncol ann meet, May 30–June 3, 2008.

22. **Sugrue MM, Purdie DM, Feng S, et al.** Serious wound healing complications (sWHC) following surgery in patients (pts) with

metastatic colorectal cancer (mCRC) receiving bevacizumab (BV): results from the BRiTE observational cohort study (OCS). In: Proc 44th Am soc clinical oncol ann meet, May 30–June 3, 2008.

23. **Grothey A, Sugrue MM, Purdie DM, et al.** Bevacizumab beyond first progression is associated with prolonged overall survival in metastatic colorectal cancer: results from a large observational cohort study (BRiTE). *J Clin Oncol* 2008; **26**: 5326–34.

24. **Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, et al.** Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE Study. *J Clin Oncol* 2008; **26**: 3523–9.

25. **Gruenberger B, Tamandl D, Schueller J, et al.** Bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin as neoadjuvant therapy for patients with potentially curable metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; **26**: 1830–5.

26. **Emmanouilides C, Sfakiotaki G, Androulakis N, et al.** Front-line bevacizumab in combination with oxaliplatin, leucovorin and 5-fluorouracil (FOLFOX) in patients with metastatic colorectal cancer: a multicenter phase II study. *BMC Cancer* 2007; **7**: 91.

27. **Giantonio BJ, Levy DE, O'dwyer PJ, et al.** A phase II study of high-dose bevacizumab in combination with irinotecan, 5-fluorouracil, leucovorin, as initial therapy for advanced colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group study E2200. *Ann Oncol* 2006; **17**: 1399–403.

28. **Chen HX, Mooney M, Boron M, et al.** Phase II multicenter trial of bevacizumab plus fluorouracil and leucovorin in patients with advanced refractory colorectal cancer: an NCI Treatment Referral Center Trial TRC-0301. *J Clin Oncol* 2006; **24**: 3354–60.

29. **Berry SR, van Cutsem E, Kretschmar A, et al.** Final efficacy results for bevacizumab plus standard first-line chemotherapies in patients with metastatic colorectal cancer: first BEAT. In: Proc 44th Am soc of clin oncol ann meet, May 30–June 3, 2008.

30. **Falcone A, Masi G, Loupakis F, et al.** FOLFOXIRI (irinotecan, oxaliplatin, and infusional 5FU/LV) in combination with bevacizumab (BV) in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): a phase II study by the G.O.N.O. group. In: Proc 44th America soc clin oncol annual meet, May 30–June 3, 2008.

31. **Moehler M, Sprinzl MF, Abdelfattah M, et al.** Capecitabine and irinotecan with and without bevacizumab for advanced colorectal cancer patients. *World J Gastroenterol* 2009; **15**: 449–56.

32. **Sobrero A, Ackland S, Clarke S, et al.** Phase IV study of bevacizumab in combination with infusional fluorouracil, leucovorin and irinotecan (FOLFIRI) in first-line metastatic colorectal cancer. *Oncology* 2009; **77**: 113–9.

33. **Venook AP, Blanke CD, Niedzwiecki D, et al.** Cancer and leukemia group B/southwest oncology group trial 80405: a phase III trial of chemotherapy and biologics for patients with untreated advanced colorectal adenocarcinoma. *Clin Colorectal Cancer* 2005; **5**: 292–4.

34. **Cunningham D, Wong RP, D'haens G, et al.** A phase II, double blind, randomized multicenter study of cediranib with FOLFOX versus bevacizumab with FOLFOX in patients with previously treated metastatic colorectal cancer (mCRC): final PFS results. In: Proc 44th Am soc clin oncol ann meet, May 30–June 3, 2008.

35. **Lembersky BC, Sehgal R, Rajasenan KK, et al.** Phase II study of bevacizumab (BEV), weekly (wkly) intermittent capecitabine (Cap), and oxaliplatin (Ox) on an every-2-week schedule for patients (Pts) with untreated advanced colorectal cancer (CRC). In: Proc 44th Am soc of clin oncol ann meet, May 30–June 3, 2008.

36. **Bendell JC, Uronis HE, Morse MA, et al.** Initial results of a phase II study of oxaliplatin (OX), capecitabine (CAP), bevacizumab (BV) and cetuximab (CET) in the treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC). In: Proc 44th Am soc clin oncol ann meet, May 30–June 3, 2008.

37. **Crane CH, Eng C, Feig BW, et al.** Phase II trial of neoadjuvant bevacizumab (BEV), capecitabine (CAP), and radiotherapy (XRT) for locally advanced rectal cancer. In: Proc 44th Am soc of clin oncol ann meet, May 30–June 3, 2008.

38. **Cassidy J, Clarke S, Díaz-Rubio E, et al.** Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluoroura-

cil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; **26**: 2006–12.

39. Tol J, Koopman M, Rodenburg CJ, et al. A randomised phase III study on capecitabine, oxaliplatin and bevacizumab with or without cetuximab in first-line advanced colorectal cancer, the CAIRO2 study of the Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG). An interim analysis of toxicity. *Ann Oncol* 2008; **19**: 734–8.

40. Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C study. *J Clin Oncol* 2007; **25**: 4779–86.

41. Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Hainsworth JD, et al. Bevacizumab in combination with fluorouracil and leucovorin: an active regimen for first-line metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005; **23**: 3502–8.

42. Reinacher-Schick AC, Kubicka S, Freier W, et al. Activity of the combination of bevacizumab (Bev) with capecitabine/irinotecan (CapIri/Bev) or capecitabine/oxaliplatin (CapOx/Bev) in advanced colorectal cancer (ACRC): a randomized phase II study of the AIO Colorectal Study Group (AIO trial 0604). In: Proc 44th Am soc clin oncol ann meet, May 30–June 3, 2008.

43. Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T, et al. A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; **27**: 672–80.

44. Kabbinar F, Schulz J, McCleod M, et al. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 2005; **23**: 3697–705.

45. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; **350**: 2335–42.

46. Kabbinar F, Hurwitz H, Fehrenbacher L, et al. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; **21**: 60–5.

47. Tebbutt NC, Wilson K, GebSKI VJ, et al. Capecitabine, bevacizumab, and mitomycin in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the Australasian Gastrointestinal Trials Group Randomized Phase III MAX study. *J Clin Oncol* 2010; **28**: 3191–8.

48. Morere JF, Des Guetz G, Mourad J, et al. Mechanism of bevacizumab-induced arterial hypertension: relation with skin capillary rarefaction in patients treated for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007; **25** (18S): 3557.

49. Veronese ML, Mosenkis A, Flaherty KT. Mechanisms of hypertension associated with BAY 43-9006. *J Clin Oncol* 2006; **24**: 1362–9.

50. Hedrick E, Kozloff M, Hainsworth J, et al. Safety of bevacizumab plus chemotherapy as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated results from a large observational registry in the US (BRiTE). *J Clin Oncol* 2006; **24** (18S): 3536.

51. Scartozzi M, Galizia E, Chiellini S, et al. Arterial hypertension correlates with clinical outcome in colorectal cancer patients treated with first-line bevacizumab. *Ann Oncol* 2009; **20**: 227–30.

52. Yang JC, Haworth L, Sherry RM, et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 2003; **349**: 427–34.

53. De Stefano A, Cannella L, Carlomagno C, et al. Correlation between bevacizumab-related hypertension and response in mCRC patients. ASCO Annual Meeting Proceedings. *J Clin Oncol* 2010; **28** (suppl; abstr. 3581): 15.

54. Kozloff MF, Berlin J, Flynn PJ, et al. Clinical outcomes in elderly patients with metastatic colorectal cancer receiving bevacizumab and chemotherapy: results from the BRiTE observational cohort study. *Oncology* 2010; **78**: 329–39.

55. Hambleton J, Skillings J, Kabbinar F, et al. Safety of low-dose aspirin (ASA) in a pooled analysis of 3 randomized, controlled trials (RCTs) of bevacizumab (BV) with chemotherapy (CT) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC). ASCO Annual Meeting Proceedings. *J Clin Oncol* 2005; **23** (Suppl.): 3554.

56. Hambleton J, Novotny WF, Hurwitz H, et al. Bevacizumab does not increase bleeding in patients with metastatic colorectal cancer receiving concurrent anticoagulation. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). *J Clin Oncol* 2004; **22** (Suppl.): 3528.

57. Scappaticci FA, Skillings JR, Holden SN, et al. Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. *J Natl Cancer Inst* 2007; **99**: 1232–9.

58. Hapani S, Chu D, Wu S. Risk of gastro intestinal perforation in patients with cancer treated with bevacizumab: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2009; **10**: 559–68.

RISC/BENEFIT PROFILE OF BEVACIZUMAB IN METASTATIC COLON CANCER: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

E. Galfrascoli, S. Piva, M. Cinquini, A. Rossi, N. La Verde, A. Bramati, A. Moretti, A. Manazza, G. Damia, V. Torri, G. Muserra, G. Farina, M.C. Garassino

Summary. A systematic review and meta-analysis investigating bevacizumab in metastatic colorectal cancer were performed. The primary endpoint was safety and secondary endpoints were overall survival and progression-free survival. The relative risks for side effects were calculated with their 95% confidence interval (CI) using the inverse of variance method. For statistically significant relative risks, number needed to harm were calculated. Authors retrieved 6 out of 17 eligible papers encompassing 3385 patients. Only hypertension (relative risk 2,98 95% CI 2,32–3,84), gastrointestinal perforations (relative risk 5,04 95% CI 1,72–14,79) and bleeding (relative risk 2,07 95% CI 1,19–3,62) were significantly increased. Bevacizumab significantly improved both overall survival (HR 0,80 95% CI 0,71–0,91) and progression-free survival (hazard ratio (HR) 0,62 95% CI 0,52–0,74). Number needed to treat for overall survival is 12, whilst number needed to harms ranges from 2 to 14,286.

Key Words: metastatic colorectal cancer, chemotherapy, bevacizumab (Avastin), safety, efficacy, randomized clinical trial, meta-analysis.

Адрес для переписки:

ООО «Рош Украина»

БЦ «Леонардо»

01030, Киев, ул. Б.Хмельницкого, 19–21.

Публикация подготовлена по материалам статьи E. Galfrascoli, S. Piva, M. Cinquini, et al. «Risk/benefit profile of bevacizumab in metastatic colon cancer: A systematic review and meta-analysis» (*Digest Liver Dis* 2011; **43** (4): 286–94), предоставленной представительством компании «Рош Украина»