

Бевацизумаб в лечении немелкоклеточного рака легкого

A.Sandler

Источник: Clin Cancer Res 2007; 13 (15 Suppl) August 1, 2007

www.aacrjournals.org

Абстракт

Ангиогенез – образование новых сосудов из уже существующих – важный этап роста и метастазирования опухоли. Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) является ключевым медиатором ангиогенеза, запускающим процесс формирования сосудов опухоли и влияющим на их проницаемость. Чрезмерная экспрессия VEGF наблюдается при различных онкологических заболеваниях и ассоциируется с низкими показателями выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости больных. Антиангиогенный препарат бевацизумаб – моноклональное антитело, которое селективно связывается с VEGF, нейтрализуя его, продемонстрировал клиническую эффективность при многих злокачественных новообразованиях, в том числе и при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ). Восточная координирующая группа по изучению рака (Eastern Cooperative Oncology Group) инициировала исследование (E4599) для определения эффективности бевацизумаба в комбинации с паклитакселем и карбоплатином у пациентов с рецидивирующим или распространенным неплоскоклеточным НМРЛ стадий IIIB или IV, предположениями к которому послужили результаты ранее проведенного рандомизированного исследования II фазы. В исследование не включали пациентов со смешанным гистологическим типом опухоли (преобладание плоскоклеточного компонента), метастазами в головном мозге, при наличии кровохарканья, с тяжелым соматическим статусом или общим состоянием по шкале ECOG >1. Основным оцениваемым показателем была общая выживаемость. Медиана общей выживаемости в группе, где пациенты получали химиотерапию в комбинации с бевацизумабом, составила 12,3 мес по сравнению с 10,3 мес в группе, где пациентам назначалась только химиотерапия ($p=0,003$). Показатель выживаемости без прогрессирования также достоверно увеличился при добавлении бевацизумаба (6,2 мес против 4,5 мес). В группе пациентов, получавших бевацизумаб, чаще регистрировались случаи гипертензии, протеинурии, кровотечения (4,4% против 0,9%, $p=0,003$). По результатам комбинированного анализа исследований II и III фазы были определены факторы риска тяжелого легочного кровотечения на фоне терапии бевацизумабом, к ним были отнесены эпизоды кровохарканья в анамнезе, а также образование полостей в опухоли. В настоящее время изучается действие бевацизумаба при ранних стадиях НМРЛ, его активность при МРЛ, а также возможность его назначения в комбинации с другими таргетными препаратами, такими как эрлотиниб.

Ангиогенез и фактор роста эндотелия сосудов

Доказано, что повышение уровня маркеров ангиогенеза является прогностически неблагоприятным фактором у пациентов с солидными опухолями [1]. Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) – высокоактивный фактор ангиогенеза, воздействующий на VEGF рецептор-1 (Flt-1) и VEGF рецептор-2 (KDR, Flk-1). Подавление VEGF предотвращает рост опухоли [2]. Чрезмерная экспрессия VEGF опухолью у пациентов на ранней стадии рака легкого ассоциируется с неблагоприятным прогнозом в отношении показателей выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости [3–6]. При появлении метастазов в мозг, плеврального выпота также отмечается гиперэкспрессия VEGF, что было продемонстрировано в экспериментах на мышах с перевитым немелкоклеточным раком легкого [7, 8]. Регуляторами экспрессии VEGF являются различные факторы, в том числе активация протоонкогенов и гипоксия [9], причем последняя играет ключевую роль при солидных опухолях вследствие их неадекватной перфузии.

Бевацизумаб и химиотерапия

Бевацизумаб – гуманизированное моноклональное антитело, которое связывает VEGF, нейтрализуя его. Эффективность бевацизумаба изучалась при лечении различных видов солидных опухолей как в комбинации с цитотоксическими препаратами, так и в качестве монотерапии. Было проведено несколько исследований у пациентов с колоректальным раком, раком легкого и раком молочной железы, в которых было достигнуто увеличение показателей выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости при использовании бевацизумаба в комбинации с химиотерапией [10–15].

В рандомизированное исследование II фазы было вовлечено 99 пациентов с распространенным или рецидивирующим НМРЛ. В данном исследовании оценивалось действие бевацизумаба (7,5 или 15 мг/кг) в комбинации с карбоплатином (AUC 6) и паклитакселем (200 мг/м²), которые назначались каждые 3 нед, курс лечения – до 6 циклов, в сравнении с применением только карбоплатина/паклитаксела [16]. Пациентам, у которых не наблюдалось прогрессирования заболевания на фоне химиотерапии, в последующем назначали монотерапию бевацизумабом, курс лечения – до 18 циклов. В группе, где к стандарт-

ному режиму химиотерапии был добавлен бевацизумаб в дозе 15 мг/кг, было зарегистрировано увеличение времени до прогрессирования до 7,4 мес по сравнению с 4,2 мес в группе, где пациентам назначалась только химиотерапия ($p=0,023$). Было выявлено также увеличение общей выживаемости: 17,7 против 14,9 мес ($p=0,63$). В группе пациентов, получающих бевацизумаб в низких дозах 7,5 мг/кг, показатель времени до прогрессирования 4,3 мес был сопоставим с таковым в группе пациентов, получающих только химиотерапию. Смешанный гистологический тип опухоли (преобладание плоскоклеточного компонента), локализация опухоли вблизи крупных кровеносных сосудов, некрозы или образование полостей в опухоли являлись прогностически неблагоприятными факторами, увеличивающими риск кровотечений [17].

Обнадеживающие результаты этого исследования дали основание Восточной координирующей группе по изучению рака (Eastern Cooperative Oncology Group) инициировать рандомизированное исследование III фазы (E4599) по изучению действия антиангиогенного препарата бевацизумаба в комбинации с химиотерапией у больных раком легкого [18].

878 пациентов, не получавших ранее химиотерапию по поводу неплоскоклеточного (допускалось наличие плоскоклеточного компонента менее 50%) распространенного НМРЛ стадии IIIB или IV, были рандомизированы на 2 группы:

1-я группа пациентов получала карбоплатин (AUC 6) и паклитаксел (200 мг/м²) в комбинации с бевацизумабом в дозе 15 мг/кг;

2-я группа – карбоплатин (AUC 6) и паклитаксел (200 мг/м²). Химиотерапия в комбинации с бевацизумабом назначалась каждые 3 нед, курс лечения 6 циклов, затем назначали монотерапию бевацизумабом вплоть до регистрации прогрессирования заболевания. Критериями исключения были: смешанный гистологический тип опухоли (с преобладанием плоскоклеточного компонента); кровохарканье в анамнезе объемом 1/2 чайной ложки или более за 1 раз; метастазы в центральную нервную систему; беременность или лактация; геморрагический диатез или коагулопатия; терапия антикоагулянтами; регулярное применение аспирина (>325 мг/сут), нестероидных противовоспалительных средств или других препаратов, ингибирующих функции тромбоцитов; лучевая терапия за 21 день до включения в исследование; крупное оперативное вмешательство за 28 дней до рандомизации; клинически выраженные сердечно-сосудистые заболевания; неконтролируемая артериальная гипертензия. Группы пациентов были однородны по основным характеристикам за исключением незначительной диспропорции по соотношению полов (мужчин 58% в группе, где назначалась только химиотерапия, и 50% в группе бевацизумаба, $p=0,03$, тест Фишера). В среднем пациенты из группы, где назначалась только химиотерапия, получили 5 циклов лечения, в группе, где к химиотерапии был добавлен бевацизумаб, – 7 циклов. Результатом комбинации бевацизумаба с химиотерапией паклитакселем и карбоплатином было увеличение показателей общей выживаемости с 10,3 до 12,3 мес и 2-летней выживаемости с 15 до 23% (рис. 1). Показатель выживаемости без прогрессирования также достоверно увеличился при добавлении бевацизумаба (6,2 против 4,5 мес), что соответствовало отношению рисков для прогрессирования 0,66 ($p<0,001$). Частота объективного эффекта также увеличилась с 15% при назначении только химиотерапии до 35% при добавлении бевацизумаба.

В группе пациентов, получавших бевацизумаб, чаще регистрировались случаи гипертензии и протеинурии, кровотечений. У пациентов с легочным кровотечением, развившимся в ходе исследования, были отмечены в анамнезе эпизоды кровохарка-

няя, предшествующие рандомизации, эти больные не должны были принимать участие в исследовании. Частота серьезных нежелательных явлений, связанных с проводимой терапией и приведших к летальному исходу, в группе химиотерапии составила 0,5%, в группе бевацизумаба – 3,5% ($p=0,001$). По результатам комбинированного анализа исследований II и III фазы были определены факторы риска тяжелого легочного кровотечения, которое может развиваться на фоне лечения бевацизумабом, к ним были отнесены эпизоды кровохарканья в анамнезе, а также образование полостей в опухоли [17].

Бевацизумаб в комбинации с эрлотинибом

Подробное изучение биологии НМРЛ дает основание предположить, что использование комбинации эрлотиниба с бевацизумабом будет клинически эффективно. HER1/рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) и VEGF, имея различные точки приложения, регулируют общие патогенетические процессы (рис. 2). Они оказывают как прямое, так и опосредованное влияние на клетки опухоли, соответственно комбинирование препаратов, которые избирательно воздействуют на эти молекулы, может дать дополнительный клинический эффект. Роль HER1/EGFR как фактора, влияющего на опухолевый ангиогенез, была доказана на доклиническом этапе после обнаружения его в эндотелиальных клетках сосудов опухоли [19]. Коэкспрессия HER1/EGFR и трансформирующего фактора роста- α сопровождается повышением плотности капилляров при инвазивном раке молочной железы [20]. Подавление HER1/EGFR приводит к снижению активности VEGF [21, 22], а, по данным последнего исследования, блокирование VEGF также подавляет HER1/EGFR по принципу обратной связи [23]. Таким образом, можно предположить, что блокада обеих молекулярных мишеней приведет к синергичному цитостатическому эффекту. Чтобы проверить достоверность данной гипотезы, было инициировано несколько доклинических исследований по изучению противоопухолевой активности комбинации блокатора HER1/EGFR с анти-VEGF агентом. При использовании комбинации эрлотиниба (ингибитора тирозинкиназы HER1/EGFR) и бевацизумаба (моноклонального антитела, действующего на VEGF) было зарегистрировано увеличение времени до прогрессирования в 3 из 4 экспериментов на животных с перевитым раком толстой кишки; при этом эффективность была выше, чем при использовании каждого агента в виде монотерапии [24].

В двухфазное (фаза I/II) исследование, проводимое М. D. Anderson и Vanderbilt, в котором изучалось действие комбинации эрлотиниба (150 мг ежедневно) + бевацизумаб (15 мг/кг каждые 3 нед), были вовлечены 40 пациентов, ранее получивших лечение по поводу непилоскоклеточного НМРЛ [27]. 80% пациентов (32 из 40) были с IV стадией заболевания; у 90% (37 из 40) пациентов общее состояние по шкале Karnofsky оценивалось как ≥ 80 ; у 75% (30 из 40) пациентов была аденокарцинома; более половины (22 из 40) получили 2 или более режима предшествующей системной химиотерапии по поводу НМРЛ; 9 (22,5%) пациентов никогда не курили. По результатам I фазы исследования нежелательных явлений III или IV степени тяжести, связанных с проводимой терапией, не наблюдалось. Во II фазе исследования, в которую вошли 34 пациента, регистрировались следующие нежелательные явления: сыпь (85%), диарея (65%), инфекционные осложнения (29%), гематурия (32%), протеинурия (9%) и носовое кровотечение (6%). Частота объективного эффекта на фоне терапии составляла 20%, медиана выживаемости без прогрессирования – 6,2 мес, медиана общей выживаемости – 12,6 мес.

В последующем было проведено многоцентровое рандомизированное исследование II фазы, в котором приняли участие 120 пациентов, ранее получивших лечение по поводу непилоскоклеточного НМРЛ, где сравнивали эффективность стандартной схемы химиотерапии (75 мг/м² доцетаксела и 500 мг/м² пеметрекседа) с эффективностью комбинации бевацизумаба с химиотерапией (доцетакселом/пеметрекседом) или с эрлотинибом.

Были получены следующие результаты: в группах, где пациентам назначался бевацизумаб в комбинации с химиотерапией или эрлотинибом, частота объективного эффекта составила

Рис. 1. Кривые Каплана-Мейера, показывающие общую выживаемость, по данным исследования 4599, для группы бевацизумаб с паклитакселом/карбоплатином (BPC) против только паклитаксела/карбоплатина (PC). Перепечатано с разрешения Sandler и соавт. [18].

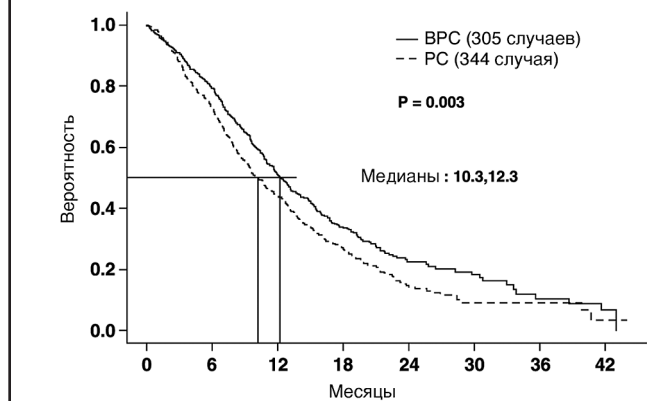
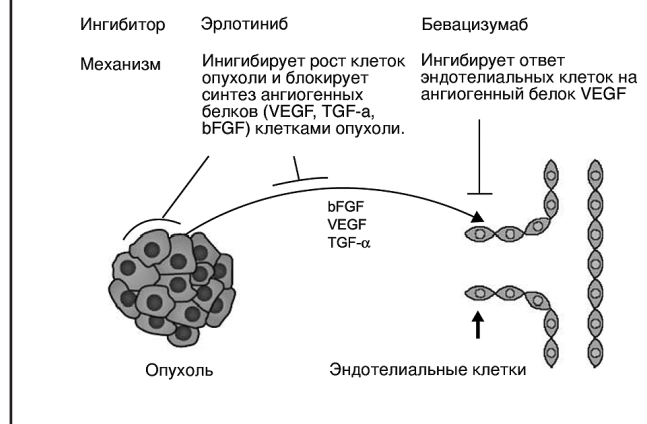


Рис. 2. Ключевые сигнальные пути, вовлеченные в опухолевый рост и прогрессирование. TGF- α , трансформирующий фактор роста- α ; bFGF, основной фактор роста фибробластов.



52,5 и 51,3%, выживаемость без прогрессирования – 4,8 и 4,4 мес соответственно, по сравнению с показателями частоты объективного эффекта 39% и медиана выживаемости без прогрессирования 3,0 мес в группе пациентов, где назначалась только химиотерапия. Как и в предыдущих исследованиях, тяжелые кровотечения и тромбозы наблюдались у пациентов, получавших бевацизумаб. Частота же нейтропении была сопоставима во всех группах терапии [28]. На данный момент проводится исследование III фазы, где сравнивается эффективность монотерапии эрлотинибом с эффективностью комбинации эрлотиниба с бевацизумабом.

Будущие направления

Обнадешающие результаты проведенных исследований подтолкнули к изучению комбинаций бевацизумаба с различными химиотерапевтическими препаратами в качестве терапии 1-й или 2-й линии у пациентов с метастатическим НМРЛ. Некоторые из исследований проводятся у особых групп пациентов, например с метастазами в головном мозге или при плоскоклеточном раке легкого. Поскольку в ряде исследований была доказана эффективность бевацизумаба при метастатическом раке легкого, то можно сделать предположение о его активности и при более ранних стадиях заболевания. Восточная координирующая группа по изучению рака проводит сравнительное международное исследование, где химиотерапия на основе цисплатина назначается пациентам с IB–IIIA стадиями НМРЛ в течение 1 года в комбинации с бевацизумабом или без него в качестве адъювантного лечения. Проводятся также исследования возможности сочетания бевацизумаба с лучевой и химиотерапией у пациентов с III неоперабельной стадией рака легкого.

Открытая дискуссия

Др. Thomas Lynch: Выбор дозы бевацизумаба 15 мг/кг для лечения больных раком легкого был основан на предшествующем опыте применения препарата в исследованиях II фазы. При колоректальном раке и раке молочной железы используется другой режим дозирования. Что Вы думаете о дозе бевацизумаба?

Др. Sandler: Вы правы. Выбор дозы был основан на опыте применения бевацизумаба в рандомизированном исследовании II фазы, в котором в группе, где бевацизумаб назначался в дозе 15 мг/кг, показатели выживаемости были выше, чем в группе, где бевацизумаб назначался в дозе 7,5 мг/кг, хотя в этой конкретной группе было больше пациентов с плоскоклеточным раком. В исследовании AVAIL также изучался бевацизумаб в двух различных дозах 7,5 мг/кг и 15 мг/кг каждые 3 нед. Исходя из имеющихся данных, мы склоняемся к применению высоких доз. По общему мнению, такие низкие дозы, как 1 мг/кг, должны насыщать VEGF.

Др. Roy Herbst: Несмотря на продемонстрированные результаты применения бевацизумаба в клинической практике, мы все же не обладаем достаточным количеством данных по изучению концентрации свободного VEGF по сравнению со связанным в сыворотке крови. Мы действуем вслепую, касаясь вопроса подбора доз; так, для рака толстой кишки используются низкие дозы, при других типах опухолей используются высокие дозы. На данный момент вопрос подбора дозы остается открытым.

Др. John Heymach: Известно, что для связывания лиганда необходима небольшая концентрация бевацизумаба. Существуют данные разных клинических исследований, показывающие, что некоторые препараты оказывают меньшее ингибирующее влияние на опухоль, чем ожидалось, исходя из их концентрации в крови. Мы склонны недооценивать тот факт, что концентрация препарата внутри опухоли наиболее значима для получения терапевтического эффекта. Если провести анализ крови из вен, дренирующих опухоль, то концентрация VEGF там гораздо выше, чем в периферической венозной крови. РТК787 – пример препарата, который, вероятно, активен, однако для него не была подобрана адекватная доза.

Др. Philip Bonomi: Наблюдались ли случаи перфорации кишечника при назначении бевацизумаба в комбинации с химиотерапией у больных раком легкого? Были ли они зарегистрированы в ходе исследования ECOG 4599?

Др. Sandler: В ходе исследования не было зафиксировано случаев перфорации кишечника.

Др. Lynch: Наш институт проводит исследование доцетаксела в комбинации с бевацизумабом при раке пищевода. Руководитель этого исследования очень тщательно обследовал пациентов, включаемых в исследование, на предмет наличия у них острого дивертикулита или любого другого заболевания, которое могло бы обусловить перфорацию кишечника и кровотечение. Возможно, эти явления также нужно исключать у больных раком легкого, подлежащих лечению бевацизумабом.

Литература

1. Poon RT, Fan ST, Wong J. Clinical implications of circulating angiogenic factors in cancer patients. *J Clin Oncol* 2001;19:1207–25.
2. Kim KJ, Li B, Winer J et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis suppresses tumour growth in vivo. *Nature* 1993;362:841–4.
3. Macchiarini P, Fontanini G, Dulmet E, et al. Angiogenesis: an indicator of metastasis in non-small cell lung cancer invading the thoracic inlet. *Ann Thorac Surg* 1994;57:1534–9.
4. Fontanini G, Bigini D, Vignati S et al. Microvessel count predicts metastatic disease and survival in non-small cell lung cancer. *J Pathol* 1995;177:57–63.
5. Seto T, Higashiyama M, Funai H et al. Prognostic value of expression of vascular endothelial growth factor and its flt-1 and KDR receptors in stage I non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2006;53:91–6.
6. Lucchi M, Fontanini G, Mussi A et al. Tumor angiogenesis and biologic markers in resected stage I NSCLC. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;12:535–41.

7. Yano S, Shinohara H, Herbst RS et al. Expression of vascular endothelial growth factor is necessary but not sufficient for production and growth of brain metastasis. *Cancer Res* 2000;60:4959–67.
8. Yano S, Shinohara H, Herbst RS et al. Production of experimental malignant pleural effusions is dependent on invasion of the pleura and expression of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor by human lung cancer cells. *Am J Pathol* 2000;157: 1893–903.
9. Dibbens JA, Miller DL, Damert A et al. Hypoxic regulation of vascular endothelial growth factor mRNA stability requires the cooperation of multiple RNA elements. *Mol Biol Cell* 1999;10:907–19.
10. 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.
11. Hurwitz H, Febrenbacher L, Novotny W et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350:2335–42.
12. Kabbinnavar F, Hurwitz H, Febrenbacher 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.
13. Kabbinnavar FF, 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.
14. Miller KD, Chap LI, Holmes FA et al. Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:792–9.
15. Johnson BE, Ma P, West H et al. Preliminary phase II safety evaluation of ZD6474, in combination with carboplatin and paclitaxel as 1st line treatment in patients with NSCLC. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005;23:7102.
16. Johnson DH, Febrenbacher L, Novotny WF et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:2184–91.
17. Sandler AB, Johnson DH, Brabmer J et al. A study of clinical and radiographic risk factors associated with early onset severe pulmonary morbidity in bevacizumab (Avastin) treated patients with advanced non-small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006; 24:7068.
18. Sandler AB, Gray R, Perry MC et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2542–50.
19. Kim SJ, Uehara H, Karashima T et al. Blockade of epidermal growth factor receptor signaling in tumor cells and tumor-associated endothelial cells for therapy of androgen-independent human prostate cancer growing in the bone of nude mice. *Clin Cancer Res* 2003;9:1200–10.
20. de Jong JS, van Diest PJ, van der Valk P et al. Expression of growth factors, growth inhibiting factors, and their receptors in invasive breast cancer. II: correlations with proliferation and angiogenesis. *J Pathol* 1998;184:53–7.
21. Petit AM, Rak J, Hung MC et al. Neutralizing antibodies against epidermal growth factor and ErbB2-neu receptor tyrosine kinase downregulate vascular endothelial growth factor production by tumor cells in vitro and in vivo. *Am J Pathol* 1997;151:1523–30.
22. Hirata A, Ogawa S, Kometani T et al. ZD1839 (Iressa) induces antiangiogenic effects through inhibition of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase. *Cancer Res* 2002;62:2554–60.
23. Ciardiello F, Caputo R, Damiano V et al. Antitumor effects of ZD6474, a small molecule vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, with additional activity against epidermal growth factor receptor tyrosine kinase. *Clin Cancer Res* 2003;9: 1546–56.
24. Herbst RS, Mininberg E, Henderson T et al. Phase I/II trial evaluating blockade of tumor blood supply and tumor cell proliferation with combined bevacizumab and erlotinib HCl as targeted cancer therapy in patients with recurrent non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 2003;1:S293.
25. Jung YD, Mansfield PF, Akagi M et al. Effects of combination anti-vascular endothelial growth factor receptor and anti-epidermal growth factor receptor therapies on the growth of gastric cancer in a nude mouse model. *Eur J Cancer* 2002;38:1133–40.
26. Ciardiello F, Bianco R, Damiano V et al. Antiangiogenic and antitumor activity of anti-epidermal growth factor receptor C225 monoclonal antibody in combination with vascular endothelial growth factor antisense oligonucleotide in human GEO colon cancer cells. *Clin Cancer Res* 2000;6:3739–47.
27. Herbst RS, Johnson DH, Mininberg E et al. Phase I/II trial evaluating the anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody bevacizumab in combination with the HER-1/epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor erlotinib for patients with recurrent non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:2544–55.
28. Febrenbacher L, O'Neill V, Belani CP et al. A phase II, multicenter, randomized clinical trial to evaluate the efficacy and safety of bevacizumab in combination with either chemotherapy (docetaxel or pemetrexed) or erlotinib hydrochloride compared with chemotherapy alone for treatment of recurrent or refractory non-small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol Annu Meet* 2006;24:7062.

*