

贝伐珠单抗在非小细胞肺癌中应用的研究现状

陈筱玲 综述 方 健 审校

摘要 目前非小细胞肺癌化疗疗效已经达平台期,亟需寻找新的方法提高疗效。贝伐珠单抗是一种重组抗VEGF单克隆抗体,是首个证实与化疗联合可提高晚期NSCLC患者生存的靶向治疗药物。近年来许多关于贝伐珠单抗在NSCLC一线、二线、辅助、新辅助治疗、联合放化疗,安全性及预测标志物的临床研究,现将其研究现状做一综述。

关键词 贝伐珠单抗 非小细胞肺癌 有效性 安全性 预测因子

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2011.12.016

Current Indication of Bevacizumab Treatment for Non-Small Cell Lung Cancer

Xiaoling CHEN, Jian FANG

Correspondence to: Jian FANG, E-mail: fangjian5555@163.com

Peking University School of Oncology, Beijing Cancer Hospital and Institute, Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education), Beijing 100142, China

Abstract At present, chemotherapy for non-small cell lung cancer (NSCLC) has reached a therapeutic plateau; new treatment options are needed to improve efficacy. Bevacizumab is a vascular endothelial growth factor monoclonal antibody. It is the first targeted therapy confirmed to improve the chemotherapy survival in advanced NSCLC. Many clinical studies about bevacizumab as first-line, second-line, adjuvant, and neoadjuvant treatments with chemoradiation are ongoing. The article reviews the current indications for bevacizumab.

Keywords Bevacizumab, NSCLC, Efficacy, Safety, Predictive marker

肺癌是世界范围内肿瘤相关死亡的首要原因,其中非小细胞肺癌(NSCLC)约占80%以上。以铂类联合第三代新药为基础的化疗疗效已达平台期,需寻找新的药物和方法提高疗效。血管生成抑制剂是研究最广泛的药物之一,该类物质通过抑制肿瘤新生血管达到抗肿瘤作用。贝伐珠单抗(Bevacizumab, Avastin)是一种重组抗人血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)单克隆抗体,是首个证实联合化疗可提高晚期NSCLC生存的血管生成抑制剂。本文就目前贝伐珠单抗治疗NSCLC相关临床研究现状综述如下。

1 一线治疗

最初一项Ⅱ期试验AVF0757g初步研究了贝伐珠单抗联合化疗的安全性和有效性^[1]。入组99例初治的晚期NSCLC患者随机分组接受紫杉醇+卡铂±贝伐珠单抗(7.5 mg/kg或15 mg/kg),化疗6周期后联合组贝伐珠单抗维持治疗。结果示联合组未增加恶心/呕吐、肾毒性及外周神经毒性。而白细胞减少、腹泻和发热、头痛、皮疹、寒战等轻微全身症状略有增加。认为与贝伐珠单抗相关的不良反应主要包括高

血压、蛋白尿、出血。出血包括轻度的皮肤黏膜出血和严重的咯血。6例患者出现致命的咯血,均来自贝伐珠单抗组,4例为鳞癌(鳞癌患者共13例),4例死亡。严重的咯血与肿瘤接近大血管及基线或治疗中肿瘤出现坏死和空洞相关。因鳞癌多为中心型并更易出现空洞,认为鳞癌为出血危险因素。试验中未见消化道出血患者。另外结果提示联合高剂量贝伐珠单抗与单纯化疗相比有较长的TTP和OS,较高RR。基于此结果,后续两个关键的Ⅲ期临床试验(E4599和AVAIL)研究了贝伐珠单抗联合化疗在晚期NSCLC一线治疗的可行性,并均排除鳞癌患者。

E4599试验中^[2],入组878例初治晚期患者随机分组接受紫杉醇+卡铂(PC)±贝伐珠单抗(B)(15 mg/kg),6个周期后联合组贝伐珠单抗维持治疗。为降低试验风险排除了鳞癌、脑转移、临床明显咳血及ECOC>1、抗凝或抗血小板治疗中患者。结果示PCB组延长了中位PFS(6.2 vs 4.5个月;HR=0.66;P<0.001),中位OS延长了2个月(12.3 vs 10.3个月;HR=0.79;P=0.003),明显提高了RR(35% vs 15%;P<0.001)。各亚组分析提示联合组均有OS及PFS优势,但女性患者亚组未见优势。分析

作者单位:北京大学临床肿瘤学院,北京肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所,恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室,门诊化疗病房(北京市100142)

通信作者:方健 fangjian5555@163.com

可能与化疗组女性患者更多的接受二、三线治疗相关。安全性研究联合组最常见的3度以上不良反应为高血压(5.6%)、蛋白尿(4.2%)、乏力(5.1%)、呼吸困难(5.6%), 3~5度严重肺出血发生率为1.9%。联合组15例治疗相关死亡中,5例死于肺出血,2例死于胃肠道出血,未见到意外不良事件,安全性可耐受。基于联合组显示明显的生存优势,FDA推荐贝伐珠单抗联合紫杉醇+卡铂用于晚期NSCLC一线治疗。Ramalingam等^[3]分析了E4599试验中占26%≥70岁老年患者。结果提示老年患者联合贝伐珠单抗增加毒副反应程度,未提高生存期,但该研究为回顾性分析,需前瞻性试验评价。

AVAIL试验入组1 043例初治晚期患者^[4],随机分组接受吉西他滨+顺铂±贝伐珠单抗(7.5 mg/kg或15 mg/kg)。结果示联合组较单纯化疗延长了PFS,低剂量联合组与单纯化疗组中位PFS为6.7 vs 6.1个月($P=0.003$),高剂量联合组与单纯化疗组中位PFS为6.5 vs 6.1个月($P=0.03$)。联合贝伐珠单抗提高了RR(15 mg/kg组、7.5 mg/kg组、单纯化疗组分别为30.4%、34.1%、20.1%),但没有显示生存获益,分析与后续治疗更倾向于单纯化疗相关。尽管没有直接对比2个剂量组,但结果显示两组剂量有效性相似。≥3度不良反应发生率3组无明显差异。该试验认为与贝伐珠单抗剂量相关的不良反应为高血压和蛋白尿。

另一项Ⅲ期试验^[5],对比培美曲塞/卡铂/贝伐珠单抗治疗4周期后培美曲塞/贝伐珠单抗维持治疗和紫杉醇/卡铂/贝伐珠单抗4周期后贝伐珠单抗维持治疗,主要终点为OS,并探索性分析预后生物标志物。计划入组900例,预计2012年结束。

SAIL一项Ⅳ期试验^[6],评价了多种一线化疗联合贝伐珠单抗的安全性。入组2 212例初治晚期的非鳞癌患者。≥3度特征性不良事件少见,主要为血栓栓塞172例(8%),高血压125例(6%),出血80例(4%),蛋白尿67例(3%),肺出血15例(1%)。出血事件中2%暂停贝伐珠单抗,8%永久停用,高血压事件中7%暂停贝伐珠单抗,4%永久停用。试验纳入了老年、伴随其他疾病、抗凝治疗中、PS为2更广泛的人群,这些患者不良反应多数可控制,并且贝伐珠单抗与多种化疗方案联合各级不良事件的发生率相似,未见新的安全信号,进一步证实了一线联合贝伐珠单抗应用的安全性。另外该试验提示各种化疗方案联合贝伐珠单抗均有效,而联合紫杉类较非紫杉类有略长的TTP和OS。

2 二线治疗

靶向药物联合治疗可以阻断多个信号途径达到更好疗效。表皮生长因子受体(HER)-1/EGFR和VEGF有共同的下游信号传导途径。抑制HER/EG-

FR可下调VEGF,而阻断VEGF也可抑制HER/EGFR自分泌信号,提示这些分子靶点双重阻断可以达到加合甚至协同效应。

一项Ⅱ期随机试验^[7],入组120例一线治疗失败患者,以1:1:1随机分组接受贝伐珠单抗+化疗(多西他赛或培美曲塞),贝伐珠单抗+厄洛替尼,单纯化疗(多西他赛或培美曲塞)。结果示与单纯化疗相比,联合化疗组疾病进展或死亡风险比为0.66,联合厄洛替尼组为0.72。1年生存率联合厄洛替尼组为57.4%,联合化疗组为53.8%,单纯化疗组为33.1%。提示贝伐珠单抗联合化疗或厄洛替尼二线治疗较单纯化疗PFS和OS更有优势。

Ⅲ期随机试验BeTA比较厄洛替尼联合贝伐珠单抗与单药厄洛替尼治疗一线失败晚期非鳞癌^[8],入组636例患者,结果联合组中位PFS为单药组2倍(3.4个月vs 1.7个月,HR=0.62),但OS无提高。根据预后的分子标志物亚组分析(EGFR IHC、EGFR FISH、EGFR突变、K-ras突变)PFS与OS结果与整组人群结果一致。

3 辅助及新辅助治疗

基于贝伐珠单抗在晚期NSCLC治疗中的结果,一些计划和正在进行的试验评价贝伐珠单抗在辅助和新辅助治疗中的价值。

ECOG1505 Ⅲ期试验比较顺铂为基础的化疗(顺铂+诺维本/多西他赛/吉西他滨/培美曲塞)与化疗联合贝伐珠单抗作为切除后I B(肿块>4 cm)-ⅢA期辅助治疗疗效,入组标准包括鳞癌和接受抗凝治疗患者,主要终点为OS,次要终点为DFS。目标入组1 500例患者,目前入组701例,预计2015年结束。BEACON Ⅱ期试验比较贝伐珠单抗联合化疗作为新辅助治疗疗效^[9],入组47例I B~ⅢA期患者。结果示联合组提高了降期率,但增加了3/4度手术合并症。

4 联合化放疗

目前关于NSCLC贝伐珠单抗联合化放疗研究较少,仅有2项I/Ⅱ期试验结果提示贝伐珠单抗联合化放疗,3度以上食管炎发生率达19.2%,并增加了食管气管瘘的发生率,试验提前终止^[10],因此需寻找更为安全的联合治疗模式。

5 安全性独立研究

上述临床试验中表现出贝伐珠单抗相关的安全问题,包括出血、血栓栓塞、高血压以及鳞癌肺出血和脑转移脑出血风险,部分学者就此进行了独立研究。

Sandler等^[11]回顾分析Ⅱ期(99例)和E4599(878例)数据,分析显示肺出血并非常见并发症,基线肿瘤空洞可能为肺出血的危险因素。因肺癌患者常合并抗凝治疗,E4599试验中排除了这类患者,但

AVAIL及SAIL试验中贝伐珠单抗同时应用抗凝治疗不增加3度以上出血发生率。选择合适的患者对防止严重肺出血/咯血有重要意义,目前主要除外鳞癌、肿瘤紧邻或侵犯大血管、基线肿瘤空洞、近期咯血史(3个月内 $\geq 1/2$ 茶匙红色血液,约2.5 mL)患者,治疗期间监测凝血及出血情况、发生肺出血/咯血停用贝伐珠单抗。

一篇集中了5个随机对照试验中1 745例患者荟萃分析^[12],结果示联合贝伐珠单抗增加动脉血栓的风险,但未增加静脉血栓风险,动脉血栓的发生与既往动脉血栓事件或年龄65岁以上相关。因此对有动脉血栓病史的患者慎用贝伐珠单抗,年龄 >65 岁患者应用时注意对血栓栓塞事件的监测。

Dahlberg等^[13]研究了E4599中高血压事件,PCB组高血压发生率为44.8%高于PC组27%。且65岁以上或6个月内体重下降 $<5\%$ 第1周期治疗结束前发生高血压的可能性更大,目前未见因高血压致死的病例报道。对高血压患者不必减量贝伐珠单抗,但需采用常规降压药物治疗,用药前监测基线血压,对既往有高血压者开始治疗前血压应控制在150/100 mmHg以下,对有并发症患者需更为严格,不宜用于未控制的高血压患者。

因贝伐珠单抗I期试验中1例伴有脑转移肝细胞癌患者出现致命的脑出血^[14],疑为脑转移有潜在中枢出血风险,临床试验均排除了脑转移患者,但FDA无此禁忌,且部分患者病情进展为脑转移,这些患者是否可用贝伐珠单抗有待探讨。II期试验PASSPORT^[15]显示,入组脑转移经治无进展或出血的非鳞癌患者,一线或二线给予贝伐珠单抗联合化疗或厄洛替尼,允许同时应用低剂量阿司匹林、治疗量肝素/华法令、皮质类固醇。可评价的106例患者中,未见到 ≥ 2 度脑出血。显示贝伐珠单抗治疗脑转移控制的NSCLC是安全的。正在进行的一项II期试验评价未治疗无症状脑转移NSCLC患者应用贝伐珠单抗的安全性(NCT00800202)。另一回顾性分析总结了13项II/III期随机对照试验 $>12\,000$ 例患者^[16],结果示脑转移没有明显增加脑出血风险,也是基于该结论欧洲药品委员会取消了脑转移为贝伐珠单抗联合化疗应用的禁忌。但一篇个例报道提示脑动静脉畸形患者应用贝伐珠单抗死于脑动脉破裂,故需在临床应用中加入警惕^[17]。

目前大多临床试验排除鳞癌患者,但鳞癌约占NSCLC 1/3,这部分患者是否可接受贝伐珠单抗治疗有待探讨。II期试验中严重肺出血均出现在贝伐珠单抗治疗早期(第1周期)^[1]。有学者设想延期给药及基线严格选择患者可降低鳞癌患者发生严重肺出血的风险。BRIDGE一项II期试验设计选择基线无危险因素鳞癌

患者先给予2个周期紫杉醇+卡铂,后给予4个周期紫杉醇+卡铂+贝伐珠单抗。31例患者中1例(3.1%)发生3度以上肺出血,明显低于II期试验中鳞癌发生率(31%),且取得了与治疗非鳞癌患者类似的中位PFS获益(6.2个月)^[18]。该试验为鳞癌患者提供新的方案选择,但因试验规模所限,故需进一步研究。

6 预测标志物

在肺癌中仅有一篇回顾性研究显示低的基线ICAM浓度预示贝伐珠单抗联合治疗有较长生存期、较高的一年生存率及客观缓解率^[19]。另外,E4599多因素分析提示联合贝伐珠单抗高血压的发生可能预示预后良好^[13]。确定预测标志物的难点在于宿主的生理病理性改变混淆了药物治疗对肿瘤的选择性效应。目前尚无确定的预测标志物,需行高质量随机对照前瞻试验,以助甄选获益患者。

7 总结

目前贝伐珠单抗联合化疗作为晚期NSCLC一线标准方案的地位已经确立,其联合化疗或厄洛替尼二线治疗也初步显示出临床优势,但与化疗联合作为辅助或新辅助治疗的效果仍有待研究结果进一步明确。而如何更广泛而安全的选择适应症人群仍然是临床研究的焦点,以便更多的患者可以接受治疗同时减少副反应的发生。预测疗效的标志物研究仍限于初级阶段。贝伐珠单抗在NSCLC中仍有局限性,有待进一步探索。

参考文献

- 1 Johnson DH, Fehrenbacher 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]. J Clin Oncol, 2004, 22(11): 2184-2191.
- 2 Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2006, 355(24): 2542-2550.
- 3 Ramalingam SS, Dahlberg SE, Langer CJ, et al. Outcomes for elderly, advanced-stage non small-cell lung cancer patients treated with bevacizumab in combination with carboplatin and paclitaxel: analysis of Eastern Cooperative Oncology Group Trial 4599[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(1): 60-65.
- 4 Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(8): 1227-1234.
- 5 Patel JD, Bonomi P, Socinski MA, et al. Treatment rationale and study design for the pointbreak study: a randomized, open-label phase III study of pemetrexed/carboplatin/bevacizumab followed by maintenance pemetrexed/bevacizumab versus paclitaxel/carboplatin/bevacizumab followed by maintenance bevacizumab in patients with stage III B or IV nonsquamous non-small-cell lung cancer[J]. Clin Lung Cancer, 2009, 10(4): 252-256.

- 6 Crinò L, Dansin E, Garrido P, et al. Safety and efficacy of first-line bevacizumab-based therapy in advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (SAiL, MO19390): a phase 4 study[J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(8): 733-740.
- 7 Herbst RS, O'Neill VJ, Fehrenbacher L, et al. Phase II study of efficacy and safety of bevacizumab in combination with chemotherapy or erlotinib compared with chemotherapy alone for treatment of recurrent or refractory non small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(30): 4743-4750.
- 8 Herbst RS, Stern H, Amler L, et al. Biomarker evaluation in the Phase III, placebo (P)-controlled, randomized BeTa trial of bevacizumab(B) and erlotinib(E) for patients(pts) with advanced non-small cell lung cancer(NSCLC) after failure of standard 1st-line chemotherapy: correlation with treatment outcomes[J]. 2009 AACR Annual Meeting April 18-22.
- 9 Price K, Kris MG, Rusch V, et al. Phase II study of induction and adjuvant bevacizumab in patients with stage I B-III A non-small cell lung cancer (NSCLC) receiving induction docetaxel and cisplatin[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(Suppl): 15s, abstr 7531.
- 10 Spigel DR, Hainsworth JD, Yardley DA, et al. Tracheoesophageal fistula formation in patients with lung cancer treated with chemoradiation and bevacizumab[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(1): 43-48.
- 11 Sandler AB, Schiller JH, Gray R, et al. Retrospective evaluation of the clinical and radiographic risk factors associated with severe pulmonary hemorrhage in first-line advanced, unresectable non-small-cell lung cancer treated with Carboplatin and Paclitaxel plus bevacizumab[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(9): 1405-1412.
- 12 Scappaticci FA, Skillings JR, Holden SN, et al. Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2007, 99(16): 1232-1239.
- 13 Dahlberg SE, Sandler AB, Brahmer JR, et al. Clinical course of advanced non-small-cell lung cancer patients experiencing hypertension during treatment with bevacizumab in combination with carboplatin and paclitaxel on ECOG 4599[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(6): 949-954.
- 14 Gordon MS, Margolin K, Talpaz M, et al. Phase I safety and pharmacokinetic study of recombinant human anti-vascular endothelial growth factor in patients with advanced cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19(3): 843-850.
- 15 Socinski MA, Langer CJ, Huang JE, et al. Safety of bevacizumab in patients with non-small-cell lung cancer and brain metastases[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(31): 5255-5261.
- 16 Besse B, Lasserre SF, Compton P, et al. Bevacizumab safety in patients with central nervous system metastases[J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(1): 269-278.
- 17 Tanvetyanon T, Murtagh R, Bepler G, et al. Rupture of a cerebral arteriovenous malformation in a patient treated with bevacizumab[J]. *J Thorac Oncol*, 2009, 4(2): 268-269.
- 18 Hainsworth JD, Fang L, Huang JE, et al. BRIDGE: an open-label phase II trial evaluating the safety of bevacizumab+ carboplatin/paclitaxel as first-line treatment for patients with advanced, previously untreated, squamous non-small cell lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2011, 6(1): 109-114.
- 19 Dowlati A, Gray R, Sandler AB, et al. Cell adhesion molecules, vascular endothelial growth factor, and basic fibroblast growth factor in patients with non-small cell lung cancer treated with chemotherapy with or without bevacizumab—an Eastern Cooperative Oncology Group Study[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(5): 1407-1412.
- (2011-03-09 收稿)
(2011-04-10 修回)
(贾树明校对)

(上接第746页)

- ta in a patient with advanced anorectal malignant melanoma[J]. *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi*, 2008, 105(11): 1627-1633.
- 11 Jenkins RE, Kitteringham NR, Goldring CE, et al. Glutathione-S-transferase pi as a model protein for the characterisation of chemically reactive metabolites[J]. *Proteomics*, 2008, 8(2): 301-315.
- 12 Tanaka S, Kobayashi I, Utsuki S, et al. Down-regulation of O6-methylguanine-DNA methyltransferase gene expression in gliomas by platinum compounds[J]. *Oncol Rep*, 2005, 14(5): 1275-1280.
- 13 Sato K, Kitajima Y, Nakagawachi T, et al. Cisplatin represses transcriptional activity from the minimal promoter of the O6-methylguanine methyltransferase gene and increases sensitivity of human gallbladder cancer cells to 1-(4-amino-2-methyl-5-pyrimidinyl)methyl-3-2-chloroethyl-3-nitrosourea[J]. *Oncol Rep*, 2005, 13(5): 899-906.
- 14 See SJ, Ty A, Wong MC. Salvage chemotherapy in progressive high-grade astrocytoma[J]. *Ann Acad Med Singapore*, 2007, 36(5): 343-346.
- 15 Shih CS, Hale GA, Gronewold L, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue for children with recurrent malignant brain tumors[J]. *Cancer*, 2008, 112(6): 1345-1353.
- 16 Gilbert M, O'Neill A, Grossman S, et al. A phase II study of preradiation chemotherapy followed by external beam radiotherapy for the treatment of patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme: an Eastern Cooperative Oncology Group study[J]. *J Neurooncol*, 2000, 47(2): 145-152.
- (2010-12-30 收稿)
(2011-01-20 修回)
(杨红欣校对)