

УДК 618.19-006.6-033.2:615.277.3.015

I.S. Davidenko, E.B. Pefti, A.N. Fokin

THE ROLE OF BEVACIZUMAB (AVASTIN) IN TREATMENT METASTATIC BREAST CANCER

Krasnodar Regional Clinic Oncology Dispansery

ABSTRACT

Angiogenesis plays the important role in progressing tumours. Expressing VEGF in a tumour is the bad prognosis for efficiency of treatment and survival rate. The block angiogenesis is the new approach in therapy metastatic breast cancer.

Key words: metastatic breast cancer, angiogenesis, “target therapy”.

И.С. Давиденко, Е.Б. Пепти, А.Н. Фокин

РОЛЬ БЕВАЦИЗУМАБА(АВАСТИНА) В ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Краевой клинический онкологический диспансер, Краснодар

РЕЗЮМЕ

Ангиогенез играет важную роль в прогрессировании и метастазировании опухоли. Повышенная экспрессия VEGF в опухоли является плохим прогнозом для эффективности лечения и выживания. Блокада ангиогенеза – новый подход в терапии метастатического рака молочной железы.

Ключевые слова: метастатический рак молочной железы, ангиогенез, «таргетная терапия».

ВВЕДЕНИЕ

Достижения последних лет в области молекулярной биологии позволили узнать некоторые механизмы канцерогенеза и особенности фенотипа опухоли, такие, как индукция опухолью сигналов роста, резистентность к рост-ингибиторным сигналам, уклонение от программированной клеточной смерти (апоптоза), высокий уровень репликативного потенциала, ангиогенез, тканевая инвазия и метастазирование [8]. Появление этих данных открывает большие перспективы для поиска новых методов терапии («таргетная терапия» от англ. target – цель, мишень), которая точечным образом воздействует на основные звенья неопластического процесса. За последние несколько лет в результате появления новых таргетных препаратов произошли значительные изменения в терапии ряда злокачественных опухолей, в том числе молочной железы. Так, например, применение герцептина (трастузумаб – гуманизированное моноклональное антитело, избирательно действующее на внеклеточный домен рецептора-2 человеческого эпидермального фактора роста (HER-2), в качестве как монотерапии, так и в сочетании с химиопрепаратами при HER-2 положительном раке молочной железы приводит к увеличению эффективности и длительности ремиссии [3; 17]. В на-

стоящее время изучаются возможности применения авастина (бевацизумаб – рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело, блокирующее эпидермальный фактор роста эндотелия сосудов-VEGF [12]) – для различных типов опухоли, в том числе рака молочной железы. В настоящее время изучается целый ряд разнообразных препаратов таргетной терапии, что позволит индивидуализировать лечение злокачественных опухолей и обеспечить лучший контроль над заболеванием.

Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что рост злокачественной опухоли является ангиогенез-зависимым. Ангиогенез играет большую роль в развитии опухолевого процесса, так как оказывает влияние на прогрессирование, инвазивность, метастазирование. В 1971 г. J. Folkman опубликовал свою ангиогенную гипотезу, согласно которой «в отсутствии васкуляризации солидные опухоли достигают размеров 2–3 мм³, дальнейшее увеличение размеров опухоли ограничено способностью кислорода проникать в ткань опухоли» [4]. Дальнейшее развитие опухоли происходит в результате действия факторов ангиогенеза, который, как известно, регулируется разнообразными ингибиторами и активаторами, включая факторы роста, а также внешними стимулами, напри-

мер, гипоксией, закисью азота. Синтез мРНК VEGF может, кроме того, стимулироваться эстрогенами и прогестинами [5; 6; 16; 18]. Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) является ключевым в ангиогенезе опухоли, осуществляет регуляцию роста новых кровеносных сосудов. Секретция опухолью VEGF приводит к стимуляции роста эндотелиальных клеток и увеличению проницаемости капилляров. В свою очередь, увеличение проницаемости сосудов ведет к инфильтрации плазматических белков, изменению межклеточного матрикса и в конечном итоге к образованию новых кровеносных сосудов. VEGF экспрессируется в большинстве типов опухолей, при раке молочной железы экспрессия составляет 95 % [14]. Результаты проведенных исследований показали, что высокая экспрессия VEGF наблюдается при инвазивных формах карциномы и комедокарциноме из эпителия протоков *in situ*; при этом при лобулярной карциноме отмечалась низкая экспрессия этого фактора. При этом у пациентов с первичным раком молочной железы во всех случаях наблюдалась наибольшая экспрессия VEGF, хотя имела место экспрессия еще 5 различных ангиогенных факторов роста (тимидинфосфоорилазы и трансформирующего фактора роста (TGF)- β 1) [9]. Таким образом, VEGF является основным фактором роста и метастазирования опухоли. Повышенная экспрессия VEGF ведет к снижению эффективности эндокринотерапии и химиотерапии. Результаты проведенных клинических исследований свидетельствуют о том, что при раке молочной железы сигнальные пути HER2 и VEGF пересекаются на молекулярном уровне, что в конечном счете также ведет к пролиферации клеток. Гиперэкспрессия VEGF встречается в клетках опухоли молочной железы с повышенной экспрессией HER2, что обуславливает агрессивность течения опухолевого процесса, который наблюдается при HER2-положительных формах заболевания. Учитывая данный факт, вполне оправданной является комбинация анти-HER2 и анти-VEGF терапии при лечении рака молочной железы с положительным статусом HER2 [7]. Подавление опухолевого ангиогенеза путем блокады VEGF представляет собой обоснованную тактику. В настоящее время разрабатывается широкий спектр препаратов, прицельно действующих на систему VEGF: антитела к VEGF (бевацизумаб), антитела к рецептору-2 VEGF (IMC-1C11), ингибиторы тирозинкиназы (Ваталиниб (PTK-787), SU6668, ZD6474), антагонист VEGF (AE-941). Наиболее перспективен из антиангиогенных препаратов, применяемый при метастатическом раке молочной железы, бевацизумаб. Это первое рекомбинантное моноклональное гуманизированное антитело, нацеленное на VEGF1 на 93 % человеческие, 7 % мышьиные, известные как rчмAT VEGF или VEGF-A, имеют высокую аффинность к VEGF, не вызывают развития иммунного ответа. В экспериментах на животных показано, что, помимо блокирования образования новых сосудов, анти-VEGF-терапия вызывает апоптоз клеток эндотелия, уменьшает диаметр, плотность и прони-

цаемость существующих кровеносных сосудов, что влечет за собой гибель опухолевых клеток. Процесс блокирования неоангиогенеза приводит к снижению сосудистой проницаемости, уменьшению интерстициального давления и очагов гипоксии в опухоли и как следствие повышению ее чувствительности к лучевой и цитостатической терапии. Анти-VEGF-терапия может усилить апоптоз клеток опухоли, оказывает целенаправленное влияние на эффекты иммунной системы. Доклинические исследования с использованием бевацизумаба как самостоятельно, а также в комбинации с химиотерапевтическими препаратами (в частности, с доксорубицином) показали, что в опухолях всех типов наблюдалось снижение ангиогенной активности [1]. Данный факт обосновывает применение бевацизумаба в комбинации со стандартными цитотоксическими препаратами и является перспективным подходом в лечении метастатического рака молочной железы.

ИССЛЕДОВАНИЯ II ФАЗЫ

В одном из проведенных клинических исследований II фазы монотерапии бевацизумабом пациентов с раком молочной железы получены хорошие результаты. Лечение проводилось 75 пациенткам с метастатическим раком молочной железы, при этом применялась эскалация доз бевацизумаба (3 мг/кг, $n = 18$; 10 мг/кг, $n = 41$ и 20 мг/кг, $n = 16$) в/в 1 раз в 2 нед. У 96 % до начала лечения была проведена противоопухолевая терапия на основе антрациклина или таксанов. У 28 % пациентов был HER2 положительный статус опухоли, у 63 % – отрицательный. 12 из 75 (16 %) пациентов завершили 6-мес исследование, получив 13 запланированных доз бевацизумаба [14]. Объективный ответ был зарегистрирован в 7 (9,3 %) случаях. Медиана длительности ремиссии составила 5,5 мес, при этом 1 частичный ответ продолжался 10 мес. Оценка опухоли на 154-й день показала, что у 12 из 75 (16 %) пациентов наступила стабилизация заболевания. В группе, получавшей дозу 10 мг/кг, у 17 % пациентов на 154-й день наступила стабилизация заболевания или улучшение, у 7 % пациентов стабилизация продолжалась спустя 1 год после терапии. Таким образом, как было установлено в данном исследовании, оптимальная доза бевацизумаба – 10 мг/кг 1 раз в 2 нед, при этом токсичность терапии была удовлетворительной, прекращение терапии бевацизумабом в случаях токсических осложнений потребовалось только для 4 (5,3 %) пациентов. Переносимость бевацизумаба была удовлетворительной, в дозах 10 мг/кг и 20 мг/кг возникали головные боли и тошнота, которые были дозоограничивающие; при более низких дозах этих реакций не возникало. Протеинурия отмечалась у 24 % пациенток.

В другом исследовании II фазы терапии бевацизумабом и винорельбином пациентки с метастатическим раком молочной железы получали терапию бевацизумабом в дозе 10 мг/кг 1 раз в 2 нед и винорельбин в дозе 25 мг/м²/нед до прогрессирования заболевания или возникновения чрезмерной токсичности.

Основными критериями включения в исследование являлись ранее проведенная химиотерапия с применением 1 или 2 противоопухолевых режимов для метастатического рака молочной железы (включая терапию трастузумабом при HER2-положительной опухоли) и прогрессирование заболевания в течение года после адъювантной терапии. В результате этого исследования были зарегистрированы 17 случаев ответа (1 – полный и 16 – частичных) среди 55 пациентов (частота объективного ответа – 31 %) [2].

ИССЛЕДОВАНИЯ III ФАЗЫ

В открытом рандомизированном сравнительном клиническом исследовании III фазы применялась терапия бевацизумабом при раке молочной железы пациентам с ранее леченным метастатическим раком молочной железы (резистентным к антрациклинам и таксанам). Они рандомизировались в 2 группы: только капецитабин, либо капецитабин и бевацизумаб [10]. Группа пациентов с крайне неблагоприятным диагнозом составляла приблизительно 20 % от всей популяции участвовавших в исследовании пациентов. Пациенты с положительным HER2 статусом включались в исследование, если до этого они получали терапию трастузумабом. В исследование были включены 462 пациента. Доза бевацизумаба составляла 15 мг/кг 1 раз в 3 нед. Капецитабин назначался в дозе 2,500 мг/м² (2 раза в день по 1250 мг/м²) в течение 2 нед. Результаты исследования показали статистически значимое увеличение общей частоты ответа (19,8 % по сравнению с 9,1 %) в группе бевацизумаба. Ответ на терапию бевацизумабом был коротким и не выражался в улучшении показателя ВВП; время выживания без прогрессирования совпадало спустя 4,9 мес после начала терапии в группе с комбинированной терапией и спустя 4,2 мес в группе, получавшей монотерапию капецитабином. Увеличения связанной с капецитабином токсичности или нежелательных явлений в группе, получавшей комбинированное лечение, зарегистрировано не было.

В исследовании III фазы E2100 (Miller K.D. et al. [11]) изучался авастин в комбинации с паклитакселом в качестве 1-й линии терапии метастатического рака молочной железы. Ранее больные могли получать адъювантную химиотерапию таксанами ± герцептин, если безрецидивный период превышал 12 мес. Включенные в исследование 715 больных были рандомизированы в 2 группы: паклитаксел 90 мг/м² еженедельно в течение 3 нед с последующим недельным перерывом (n = 350) или паклитаксел 90 мг/м² еженедельно в течение 3 нед + авастин 10 мг/кг каждые 2 нед (n = 365). Результаты исследования показали, что добавление авастина позволило статистически достоверно увеличить непосредственную эффективность лечения: общий эффект составил 28 % против 14,2 % при монотерапии паклитакселом. Отдаленные результаты лечения также оказались выше в группе с авестином: медиана выживаемости без прогрессирования заболевания у больных, получавших терапию авестином,

составила 11 мес, а медиана выживаемости в группе паклитаксела – 6,1 мес. Таким образом, добавление авастина в 1-й линии терапии метастатического рака молочной железы значительно улучшает общую эффективность лечения и увеличивает время до прогрессирования заболевания, а также общую выживаемость пациентов.

В настоящее время проводятся исследования авастина в комбинации с химиотерапией (доцетаксел, капецитабин), эндокринотерапией (летрозол), препаратами «таргетной» терапии (трастузумаб, ингибиторы EGFR) [15; 18].

ВЫВОДЫ

Экспрессия VEGF при раке молочной железы ассоциируется с плохими показателями эффективности лечения и продолжительности жизни. Центральная роль, которую VEGF играет в ангиогенезе опухоли, делает этот фактор роста ключевой мишенью противоопухолевой терапии. Проведенные клинические исследования II фазы метастатического рака молочной железы продемонстрировали высокую эффективность бевацизумаба и его хорошую переносимость. В исследовании III фазы установлен также больший непосредственный эффект комбинированной терапии бевацизумабом и капецитабином по сравнению с монотерапией капецитабином, но отсутствовала разница длительности выживания без прогрессирования заболевания в этих группах. Результаты, полученные в исследовании E2100, делают оправданным назначение комбинации бевацизумаб + паклитаксел в качестве 1-й линии лечения больных метастатическим раком молочной железы, не экспрессирующим HER-2/neu. Та роль, которую играют ангиогенные факторы в прогрессировании рака молочной железы, экспрессия VEGF при раке молочной железы обуславливает целесообразность использования анти-VEGF терапии. Дальнейшей перспективой применения бевацизумаба в терапии рака молочной железы представляется комбинация с различными цитостатическими и «таргетными» препаратами. Не менее важной задачей является необходимость выработки методов, позволяющих проводить отбор пациентов, которым показана анти-VEGF терапия.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Borgstrom P., Gold D.P., Hillan K.J. et al.* Importance of VEGF for breast cancer angiogenesis in vivo: implications from intravital microscopy of combination treatments with an anti-VEGF neutralizing monoclonal antibody and doxorubicin // *Anticancer Res.* – 1999. – 19. – P. 4203–14.
2. *Burstein C., Parker L.M., Savoie J. et al.* Phase II trial of the anti-VEGF antibody bevacizumab in combination with vinorelbine for refractory advanced breast cancer // *Breast Cancer Res Treat.* – 2002. – 76(suppll). – S 115.
3. *Cobleigh M.A., Vogel C.L., Tripathy D. et al.* Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has

progressed after chemotherapy for metastatic disease // J Clin Oncol. – 1999. – 17. – P. 2639–48.

4. *Folkman J.* Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease // Nat Med. – 1995. – 1. – P. 27–31.

5. *Ferrara N.* Role of vascular endothelial growth factor in the regulation of angiogenesis // Kidney Int. – 1999. – 56. – P. 794–814.

6. *Foekens J.A., Peters H.A., Grebenchtchikov N. et al.* High tumor levels of vascular endothelial growth factor predict poor response to systemic therapy in advanced breast cancer // Cancer Res. – 2001. – 61. – P. 5407–14.

7. *Gasparini G.* Prognostic value of vascular endothelial growth factor in breast cancer // The Oncologist. – 2000. – 5(suppl 1). – P. 37–44.

8. *Hanahan D., Weinberg R.A.* The hallmarks of cancer // Cell. – 2000. – 100(1). – P. 57–70.

9. *Linderholm B., Lindh B., Beckman L. et al.* The prognostic value of vascular endothelial growth factor (VEGF) and basic fibroblast growth factor (bFGF) and associations to first metastasis site in 1307 patients with primary breast cancer // Proc Am Soc Clin Oncol. – 2001. – 20. – 4a.

10. *Miller K.D., Rugo H.S., Cobleigh M.A.* Phase 34 trial of capecitabine (Xeloda) plus bevacizumab (Avastin) versus capecitabine alone in women with metastatic breast cancer (MBC) previously treated with an anthracycline and a taxane // Breast Cancer Res Treat. – 2002. – 76(suppl 1). – S 37.

11. *Miller K.D., Wang M., Gralow J. et al.* E2100: a randomised phase III trial of paclitaxel versus paclitaxel plus bevacizumab as first-line therapy for locally recurrent or metastatic breast cancer // Presented at the 41st

Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO); 13-17 May 2005, Orlando, FL, USA.

12. *Presta L.G., Chen H. 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.

13. *Sledge G.W. Jr.* Vascular endothelial growth factor in breast cancer: biologic and therapeutic aspects. – Semin Oncol. – 2002. – 29(suppl11). – P. 104–110.

14. *Sledge G.W., Cobleigh M.A., Langmuir V.K. et al.* 32 A phase II dose-escalation trial of bevacizumab (Avastin) in previously treated metastatic breast cancer // J Clin Oncol. – 2003. – (in press).

15. *Traina T., Dickler M.* A feasibility study of an aromatase inhibitor, letrozole and the antibody to vascular endothelial growth factor, bevacizumab, in patients with hormone receptor-positive metastatic breast cancer // J Clin Oncol. – 2005. – 23(16S). – Part I. – abstr. 796.

16. *Toi M., Inada K., Suzuki H. et al.* Tumor angiogenesis in breast cancer: its importance as a prognostic indicator and the association with vascular endothelial growth factor expression // Breast Cancer Res Treat. – 1995. – 36. – P. 193–204.

17. *Vogel C.L., Cobleigh M.A., Tripathy D. et al.* Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer // J Clin Oncol. – 2002. – 20. – P. 719–26.

18. *Weidner N., Semple J.P., Welch W.R. et al.* Tumor angiogenesis and metastasis: Correlation in invasive breast carcinoma // N Engl J Med. – 1991. – 324. – P. 1–8.

Поступила 12.10.2006.