

贝伐珠单抗联合紫杉类药物一线治疗局部复发或转移性乳腺癌患者的安全性及疗效

蔡锐刚,姚舒洋,徐兵河

(中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院,北京 100021)

摘要: [目的] 研究贝伐珠单抗联合紫杉类药物一线治疗 Her-2 阴性的局部复发或转移性乳腺癌患者的安全性和疗效。[方法] 32 例 Her-2 阴性的复发或转移性乳腺癌患者,一线接受贝伐珠单抗联合紫杉类方案的化疗,直至疾病进展或不良反应不能耐受或患者要求出组。研究者选择化疗方案:贝伐珠单抗 15mg/kg 静滴 d₁,多西他赛 75mg/m² 静滴 d₁,21d 为一个周期;或贝伐珠单抗 10mg/kg 静滴 d_{1,15},紫杉醇 80mg/m² 静滴 d_{1,8,15},28d 为一个周期。每 3 个周期评价疗效。[结果] 32 例可评价疗效和副作用,PR16 例,SD15 例,PD1 例,总有效率 50%,中位 TTP 为 7.25 个月。3 级以上不良反应为阴道出血、粒细胞下降以及腹泻。[结论] 贝伐珠单抗联合紫杉类药物治疗晚期乳腺癌不良反应可以耐受,具有一定疗效。

关键词: 贝伐珠单抗; 乳腺癌; 紫杉类药物

中图分类号:R737.9 文献标识码:A 文章编号:1004-0242(2014)03-0253-04

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.03.A017

Safety and Efficacy of Bevacizumab Combined with Taxanes for First-Line Treatment of Patients with Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer

CAI Rui-gang, YAO Shu-yang, XU Bing-he

(Cancer Hospital and Institute, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China)

Abstract: [Purpose] To investigate safety and efficacy of bevacizumab combined with taxane-based therapy as a first-line regimen for patients with Her2-negative locally recurrent(LR)/metastatic breast cancer(mBC). [Methods] Thirty-two cases with Her2-negative LR/mBC received bevacizumab combined with taxane-based therapy until disease progression, unacceptable toxicity, or consent withdrawal. Chemotherapy regimens: bevacizumab 15mg/kg i.v. on d₁ and docetaxel 75mg/m² on d₁ every 21 days; or bevacizumab 10mg/kg i.v. d₁, d₁₅ paclitaxel 80mg/m² d_{1,8,15}, every 28 days. Radiologic tumor assessments were performed after every 3 cycles of therapy. [Results] Of 32 cases, 16 cases achieved PR; 15, stable disease and 1, progress disease. The overall response rate(ORR) was 50%. The median time to progression was 7.25 months. Grade 3 adverse events were vaginal bleeding, neutropenia and diarrhoea. [Conclusions] Combination of bevacizumab and taxane-based therapy is an effective regimen for patients with Her-2 negative LR/mBC and the toxicity is acceptable.

Key words: bevacizumab; breast cancer; taxanes

贝伐珠单抗(bevacizumab, Avastin)是拮抗人类血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的重组单克隆抗体,该单抗在治疗转移性乳腺癌中获得了一定的临床疗效。I、II 期临床试验

研究中,该单抗单用的客观有效率为 9.3%^[1]。治疗人类表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, Her-2)阴性的局部复发或转移性乳腺癌时,与单纯化疗相比较,贝伐珠单抗联合化疗的一线治疗明显提高了疗效^[2]。我院于 2008 年 4 月至 2011 年 7 月参加了罗氏公司的 ATHENA[an open-label safety study of bevacizumab plus taxane-based

收稿日期:2013-12-13;修回日期:2014-01-12

基金项目:北京市希思科临床肿瘤学研究基金(Y-X2011-009)

通讯作者:徐兵河, E-mail: xubinghe@medmail.com.cn

therapy as first-line treatment of patients with locally recurrent(LR) or metastatic breast cancer(MBC)]临床研究,现将我中心患者资料总结如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

32例患者入组该临床研究,均为复发转移性乳腺癌一线治疗的患者(Table 1)。所有患者均为女性,均经病理学证实,有可测量或可评价病灶。转移部位包括:肺、肝、淋巴结、胸壁软组织、骨。年龄33~70岁,中位年龄52.5岁,ECOG评分为0~1分,所有患者均为Her-2阴性。其中激素受体ER和(或)PR阳性者24例(75%),激素受体ER和PR阴性者8例(25%)。

Table 1 Baseline of patient characteristics of 32 cases

Characteristic	N(%)
Median age(years)	52.5(33~70)
Hormone receptor status	
ER+ PR+	12(37.50)
ER+ PR-	5(15.63)
ER- PR+	7(21.88)
ER- PR-	8(25.00)
Number of metastatic sites	
≥3	19(59.38)
<3	13(40.63)

ER=estrogen receptor;PR=progesterone receptor

1.2 治疗方法

贝伐珠单抗15mg/kg静滴d₁,多西他赛75mg/m²静滴d₁,21d为一个周期或贝伐珠单抗10mg/kg静滴d₁,d₁₅,紫杉醇80mg/m²静滴d_{1,8,15},28d为一个周期。每3个周期评价疗效。按照随机结果决定给药方案,多西他赛和紫杉醇用药前进行预处理。接受治疗期间每d监测血压。因多西他赛或紫杉醇不良反应不能耐受的患者进入贝伐珠单抗维持治疗,贝伐珠单抗15mg/kg静滴d₁,21d为一个周期。或贝伐珠单抗10mg/kg静滴d_{1,15}。由于贝伐珠单抗不良反应不能耐受的患者进入单药多西他赛或紫杉醇维持治疗,剂量用法同最后一次联合治疗中的多西他赛或紫杉醇的用药。出现下列情况患者将停止治疗进入随访阶段:疾病进展或无法耐受的毒性或患者要求退出试验。

1.3 疗效及不良反应判断标准

按实体瘤疗效评价标准(response evaluation in solid tumors,RECIST)评价近期疗效,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD),客观有效率为(CR+PR),疾病进展时间(time to progression,TTP)定义为开始使用药物至疾病进展的时间。临床不良反应分级按照NCI CTC-AE(V3.0)分级,每个周期评价疗效同时记录不良反应。

1.4 统计学处理

数据采用SPSS 10.0统计软件进行分析,两组率的比较采用卡方检验。两组TTP差异采用Mann-Whitney U检验,P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效

29例复发转移性乳腺癌患者接受了贝伐珠单抗联合多西他赛方案治疗。3例患者接受了贝伐珠单抗联合紫杉醇的治疗方案。32例患者共接受贝伐珠单抗治疗294个周期,中位用药周期数9(3~23)个周期;共接受紫杉类药物283个周期,中位用药周期数9(3~18)个周期。有2例患者分别在14个周期和18个周期的治疗后要求停止多西他赛的单药化疗,而继续贝伐珠单抗治疗,并分别在20个周期和23个周期的贝伐珠单抗治疗后,在评价稳定时要求停止治疗,进入观察期。

32例可评价疗效,PR16例,SD15例,PD1例,客观缓解率50%。随访至2013年11月10日,2例无瘤生存。ER阳性患者有效率为64.71%,高于ER阴性患者有效率(33.33%),但差异无统计学意义($\chi^2=3.14$, $P=0.097$),32例患者中位TTP为7.25个月(2.5~64个月),ER阳性组TTP为9个月,ER阴性组TTP为6个月,但两组TTP差异无统计学意义(Mann-Whitney $U=83.5$, $P=0.096$)(Table 2)。

2.2 不良反应

32例患者可评价不良反应,与化疗相关的非血液学不良反应主要包括乏力、脱发、腹泻、黏膜炎、外周神经炎、厌食、关节肌肉痛等。与化疗相关的血液学不良反应包括白细胞减少和粒细胞减少。与贝伐珠单抗相关的特异不良反应包括鼻衄(12例,37.5%)、蛋白尿(9例,28.1%)、牙龈出血(4例,12.5%)和高血

Table 2 Efficacy of bavacizumab combined with chemotherapy for locally recurrent or metastatic breast cancer

Group	N	CR	PR	SD	PD	ORR	Median TTP(Months)
Overall	32	0(0)	16(50.00)	15(46.88)	1(3.13)	16(50.00)	7.25
ER+	17	0(0)	11(64.71)	6(18.75)	0(0)	11(64.71)	9.00
ER-	15	0(0)	5(33.33)	9(28.13)	1(6.67)	5(33.33)	6.00

压(3例,9.4%)、阴道出血(1例,3.1%)、贫血(1例,3.1%)。未观察到充血性心力衰竭、胃肠道穿孔、创伤愈合不良综合征等严重的不良反应。大多不良反应为1~2级。未出现4级不良反应,最常见的与化疗相关3级不良反应为腹泻、外周神经炎、白细胞减少和粒细胞减少,最常见的与贝伐珠单抗相关的3级不良反应为阴道出血和贫血,各1例,占3.1%。

Table 3 Grade toxicity of bavacizumab combined with chemotherapy for 32 cases with locally recurrent of metastatic breast cancer

Toxicity	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Fatigue	22(68.8)	5(15.6)	0	0
Alopecia	13(40.6)	5(15.6)	0	0
Diarrhoea	12(37.5)	3(9.4)	1(3.1)	0
Epistaxis	12(37.5)	0	0	0
Mucositis	9(28.1)	4(12.5)	0	0
Proteinuria	9(28.1)	3(9.4)	0	0
Neuropathy	7(21.9)	0	1(3.1)	0
Muscle/joint pain	6(18.8)	0	0	0
Anorexia	5(15.6)	2(6.3)	0	0
Leukopenia	5(15.6)	0	1(3.1)	0
Neutropenia	4(12.5)	0	1(3.1)	0
Gingival bleeding	4(12.5)	1(3.1)	0	0
Hypertension	3(9.4)	0	0	0
Vaginal bleeding	1(3.1)	0	1(3.1)	0
Anaemia	0	1(3.1)	1(3.1)	0

3 讨 论

贝伐珠单抗与化疗联合用于复发转移性乳腺癌的一线或者二线治疗,多数临床研究均显示可以延长患者的疾病进展时间,提高客观缓解率^[2-6]。基于E2100^[2]和AVF2119g^[5]两个试验的结果,2008年美国FDA批准将贝伐珠单抗用于晚期乳腺癌的适应证。E2100试验是紫杉醇每周治疗与联合贝伐珠单抗进行对比,入组人群是Her-2阴性复发/转移性一线治疗的乳腺癌患者,而AVF2119g是卡培他滨与联合贝伐珠单抗的对比,入组人群为复发进展的既往经蒽环类和紫杉醇治疗的乳腺癌患者;两个试验终点均为无进展生存期(progression-free survival,

PFS)。E2100结果显示合并贝伐珠单抗可以提高5.5个月的PFS。虽然AVF2119g结果显示联合贝伐珠单抗不能提高PFS,但是它再次证明了E2100关于提高有效率的结果(AVF2119g:19.8% vs 9.1%, $P<0.001$;E2100:36.9% vs 21.2%, $P<0.0001$)。然而这两个试验均未能显示贝伐珠单抗对总生存率(OS)的改善。AVADO^[7]和RIBBON-1^[8]的结果与E2100类似,PFS均显著性提高,但是OS仍未显著性改善。RIBBON-1中出现疾病进展的患者进入另一项Ⅲ期临床试验RIBBON-2,比较贝伐珠单抗与不含蒽环类药物的化疗方案联合的有效性与安全性^[9],结果依然是PFS提高,但OS仍未显著性改善。兼顾药物经济学因素,2011年11月美国FDA宣布撤销贝伐珠单抗用于乳腺癌治疗的适应证。加拿大随后也做出了类似的决定,但是欧盟依然保留了该适应证。欧盟EMA(European Medicines Agency)的这一举动是充分审视所有的研究报道后做出的,说明了贝伐珠单抗在乳腺癌治疗中是有一定价值的。

我们于2008年4月至2011年7月参加了罗氏公司的ATHENA临床研究,共入组32例乳腺癌患者,均为晚期一线治疗,Her-2(-),中位年龄52.5岁。32例患者接受贝伐珠单抗治疗中位用药周期数9(3~23)个周期,最多用药周期23个;共接受紫杉类药物化疗中位用药周期数9(3~18)个周期,最多用药周期18个。PR16例,SD15例,PD1例,客观有效率50%。近期疗效与AVADO试验^[7]以及RIBBON试验^[8]相似;中位TTP7.25个月,与多数研究相似^[10-12]。

在按照ER阳性与ER阴性的分层分析中看到,ER阳性患者中有效率为64.71%,高于ER阴性患者的有效率33.33%,但差异无统计学意义($\chi^2=3.14$, $P=0.097$)。ER阳性组TTP优于阴性组,但两组差异无统计学意义(Mann-Whitney $U=83.5$, $P=0.096$)。这可能与样本量较小有关。在另一些样本量较大的研究中,ER阳性患者与ER阴性患者的有效率及TTP的差异有统计学意义^[13]。

从不良反应的分析中可以看到,患者最常见的

与贝伐珠单抗可能相关的非血液学毒性为出血和蛋白尿,出血多表现为鼻衄或牙龈出血,通常为1级,不需要特殊的医学处理,停药后自行缓解。1例患者出现了阴道出血及贫血,贫血与阴道出血有关,阴道出血与使用贝伐珠单抗有关,出现该不良反应立即停用贝伐珠单抗,4周后症状消失。患者出现蛋白尿大多为1~2级,患者均无明显症状,停药后多数患者尿蛋白可以恢复正常。高血压为贝伐珠单抗常见的不良反应之一,本研究中3例患者出现高血压,均为1~2级,口服降压药物后血压可控制在正常范围。血液学毒性包括白细胞、中性粒细胞减少,其中以白细胞和中性粒细胞减少最为明显,多为3级,所有患者治疗过程中均未接受粒细胞集落刺激因子的支持治疗。

本研究结果提示贝伐珠单抗联合多西他赛一线治疗Her-2阴性的晚期乳腺癌,获得较高的有效率,耐受性良好。因此贝伐珠单抗与化疗药物的联用对于Her-2阴性的晚期乳腺癌患者仍不失为一种选择,但是在选择最可能获益的患者人群方面仍值得深入探讨。

参考文献:

- [1] Cobleigh MA, Langmuir VK, Sledge GW, et al. A phase I/II dose-escalation trial of bevacizumab in previously treated metastatic breast cancer [J]. *Semin Oncol*, 2003, 30 (5 Suppl 16): 117-124.
- [2] Miller K, Wang M, Gralow J, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(26): 2666-2676.
- [3] Meriggi, Abeni C, Di Biasi B, et al. The use of bevacizumab and trastuzumab beyond tumor progression: a new avenue in cancer treatment? [J]. *Rev Recent Clin Trials*, 2009, 4(3): 163-167.
- [4] Marty M, Pivot X. The potential of anti-vascular endothelial growth factor therapy in metastatic breast cancer: clinical experience with anti-angiogenic agents, focusing on bevacizumab [J]. *Eur J Cancer*, 2008, 44(7): 912-920.
- [5] 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]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(4): 792-799.
- [6] Sachdev JC, Jabanzeb M. Evolution of bevacizumab-based therapy in the management of breast cancer [J]. *Clin Breast Cancer*, 2008, 8(5): 402-410.
- [7] Pivot X, Schneeweiss A, Verma S, et al. Efficacy and safety of bevacizumab in combination with docetaxel for the first-line treatment of elderly patients with locally recurrent or metastatic breast cancer: results from AVADO [J]. *Eur J Cancer*, 2011, 47(16): 2387-2395.
- [8] Robert NJ, Diéras V, Glaspy J, et al. R1BBON-1: randomized, double-blind placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(10): 1252-1260.
- [9] Roodhart JM, Langenberg MH, Witteveen E, et al. The molecular basis of class side effects due to treatment with inhibitors of the VEGF/VEGFR pathway [J]. *Curr Clin Pharmacol*, 2008, 3(2): 132-143.
- [10] Xu BH, Jiang ZF, Shen ZZ, et al. Safety and efficacy of first-line bevacizumab combined with taxane therapy in chinese patients with HER2-negative locally recurrent or metastatic breast cancer: findings from the ATHENA study [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2012, 125(5): 764-769.
- [11] Hardy-Bessard AC, Delva R, Pivot X, et al. Safety and efficacy of bevacizumab combined with taxanes in the first-line treatment of metastatic breast cancer: ATHENA study-France [J]. *Bull Cancer*, 2012, 99(6): 609-618.
- [12] Livi L, Bonomo P, Meattini I, et al. Paclitaxel and bevacizumab in first-line treatment for HER2-negative metastatic breast cancer: single-center experience [J]. *Med Oncol*, 2013, 30(1): 434.
- [13] Hurvitz SA, Allen HJ, Moroosse RL, et al. A phase II trial of docetaxel with bevacizumab as first-line therapy for HER2-negative metastatic breast cancer (TORI B01) [J]. *Clin Breast Cancer*, 2010, 10(4): 307-312.