

文章编号:1672-3384(2005)-03-0056-04

Bevacizumab 在肿瘤治疗中的现状

【作者】 邢锴元 冯奉仪

中国医学科学院中国协和医科大学肿瘤医院 (北京 100021)

【中图分类号】 R979.19

【文献标识码】 B

新生血管的形成是肿瘤增殖、侵袭和转移的必要条件,在影响它的诸多因子中血管内皮生长因子(VEGF)是最重要的因素之一。VEGF家族成员主要包括 VEGFA、VEGFB、VEGFC、VEGFD、VEGFE、VEGFF,其中 VEGFA 占主要地位,它们在机体内主要通过与其受体 VEGFR-1 (flt-1) 或 VEGFR-2 (KDR)、VEGFR-3 结合而发挥作用,内皮细胞中表达的主要是前两种类型受体。VEGF 在正常组织器官中处于低表达状态,在结肠癌、直肠癌、肺癌、乳腺癌、肾透明细胞癌、前列腺癌、食管癌等多种肿瘤中则为高表达。内源的 VEGF 与其受体结合,能促进血管内皮细胞有丝分裂、降低血管通透性、促使肿瘤附近新生血管的生成,为肿瘤细胞的增殖提供营养及氧分。贝伐单抗 (bevacizumab, avastin) 是一种重组的人源化单克隆抗体,包含了 93% 的人类 IgG 部分和 7% 的鼠源结构,人源化部分可以延长其半衰期,降低其免疫原性。临床前研究显示 bevacizumab 具有明显的抗肿瘤活性,主要机制为:与内源化的 VEGF 竞争性结合 VEGF 受体,使内源的 VEGF 的生物活性失效,抑制内皮细胞的有丝分裂,增加血管通透性,减少新生血管的形成^[1-3]。大量临床试验已经证实 bevacizumab 在肿瘤治疗中取得了令人鼓舞的结果,本文简要介绍目前国际研究现状。

1 临床前研究

1993 年 Kim KJ 等人将鼠抗人 VEGF 的单抗 A. 4. 6. 1 (体外实验并未看到其抗瘤活性) 接种在多种肿瘤细胞株 (包括 A673 横纹肌肉瘤细胞株、G55 成胶质细胞瘤细胞株等) 的裸鼠模型体内,观

察到肿瘤的生长被抑制 70% ~ 90%^[4]。其后,单抗 A. 4. 6. 1 在接种了其他肿瘤细胞株 (DU-145 前列腺癌细胞株、MCF-7 乳腺癌细胞株、CALU-6 NSCLC 细胞株等) 的动物模型体内实验中也看到了同样的结果,且未观察到明显毒副反应^[5-10]。裸鼠体内最大抑瘤剂量为 1 ~ 2 mg/kg, 每两周重复一次,半数最大抑瘤剂量也需要 0.1 ~ 0.5 mg/kg^[11]。Vanessa Hsei 等在大鼠体内进行了 bevacizumab 血液药代动力学试验,数据显示: $C_{max} (\mu\text{g/mL}) 24.7 \pm 1.73$, $CL [\text{mL}/(\text{d} \cdot \text{kg})] 8.97 \pm 2.36$, $T_{1/2\alpha} (\text{h}) 7.3 \pm 72.59$, $T_{1/2\beta} (\text{d}) 8.68 \pm 3.90$, $AUC [(d \cdot \mu\text{g})/\text{mL}] 120 \pm 40.4$, $V_{ss} (\text{mL/kg}) 97.4 \pm 13.0$ ^[12]。

2 临床试验

2.1 I 期临床试验

2.1.1 给药方案及剂量 基于临床前研究结果, M. S. Gordon 等人进行了 I 期临床试验, bevacizumab 剂量依次为 0.1 mg/kg、0.3 mg/kg、1.0 mg/kg、3.0 mg/kg、10.0 mg/kg, 均在第 0、28、35、42 天给药, 持续静滴 90 min, 在研究时间 (70 d) 内 56% (12/25) 的病人保持稳定 (SD), 个别病例临床评价为好转 (MR)^[13]。

2.1.2 药代动力学特征 Bevacizumab 在剂量 $\geq 0.3 \text{ mg/kg}$ 时半衰期为 21 d 左右, 达到稳态的预计时间为 100 d。中位最大血药浓度在 $2.80 \mu\text{g/mL}$ (0.1 mg/kg 组) ~ $284 \mu\text{g/mL}$ (10 mg/kg 组); 中位血浆清除率为 $2.75 \sim 9.29 \text{ mL}/(\text{kg} \cdot \text{d})$, 其中 0.1 mg/kg 组数值略高。药物清除随体重、性别、肿瘤负荷而有所变化, 校正了体重的影响因素后, 男性、肿瘤负荷大者清除率较高, 分别为: 男性 0.262 L/d , 女性 0.207 L/d ; 肿瘤负荷大者 0.249 L/d , 肿瘤负荷小者 0.199 L/d 。但在其后的临床研究中并未

显示出男性、肿瘤负荷较大者的疗效较差,故两者之间的关系尚不明确。

2.1.3 安全性 总体说来, bevacizumab 耐受性良好,未出现剂量限制性毒性。用药第一天,少数病人出现1~2度的乏力、头痛、恶心、低热(与 bevacizumab 剂量无明确关系)。个别病例出现轻度血压升高,3~4度贫血,出血,但均未注明跟使用 bevacizumab 有直接关系^[13]。

2.2 II、III期临床研究

1998年 bevacizumab 开始应用在不同的肿瘤人群中,进行了较大规模的II、III期临床研究。

2.2.1 在转移性结、直肠癌治疗中的研究 Fairouz Kabbinavar 等进行了一项II期随机临床研究,入选的104例病人均为初治的转移性结、直肠癌病例,随机分为3组:氟脲嘧啶(5-Fu)(500mg/m²)/甲酰四氢叶酸钙(LV)(500mg/m²)组36例,其中有22例交叉接受 bevacizumab (5mg/kg 每2周用药一次)治疗;5-Fu/LV联合低剂量 bevacizumab (5mg/kg 每2周用药一次)组35例;5-Fu/LV联合高剂量 bevacizumab (10mg/kg 每2周用药一次)组33例;5-Fu/LV采用Roswell Park的给药方法。结果显示:①疾病进展时间(TTP)对照组为5.2个月,低剂量组为9.0个月,高剂量组为7.2个月;②有效率(RR)对照组为17%,低剂量组为40%,高剂量组为24%;③中位生存期(MST)对照组为13.8个月,低剂量组为21.5个月,高剂量组为16.1个月。由此可见,联合用药组(尤其是联合低剂量组)无论是在TTP、RR还是在MST上均优于单独化疗组。而且资料还显示联合用药组死亡风险也降低了37%^[14]。

在此基础上,Herbert Hurwitz 等人进行了大型的多中心、双盲随机III期临床研究。入选的813例初治的转移性结、直肠癌病例被随机分为2组:①伊立替康(125mg/m²)加5-Fu(500mg/m²)/LV(20mg/m²)联合 bevacizumab [5mg/(kg·2周)]组入组411例病人,连续用药4周、休息2周为一周期;②伊立替康(125mg/m²)加5-Fu

(500mg/m²)/LV(20mg/m²)联合安慰剂(2周一次)组,入组402例病人,连续用药4周、休息2周为一周期。结果显示:①无进展生存期(PFS)安慰剂组为6.2个月,联合 bevacizumab 组为10.6个月, $P<0.001$;②一年生存率安慰剂组为63.4%,联合 bevacizumab 组为74.3%, $P<0.001$;③MST安慰剂组为15.6个月,联合 bevacizumab 组为20.3个月, $P<0.001$;④缓解期安慰剂组为7.1个月,联合 bevacizumab 组为10.4个月, $P=0.001$;⑤总有效率(CR+PR)安慰剂组为34.8%,联合 bevacizumab 组为44.8%, $P=0.004$ 。总之,化疗联合 bevacizumab 作为一线方案治疗转移性结、直肠癌能够延长PFS、MST和缓解期,提高一年生存率和总有效率(CR+PR)^[15]。

2004年2月,美国FDA批准 bevacizumab 联合以5-Fu为基础的化疗方案,一线治疗转移性结、直肠癌。

2.2.2 在晚期非小细胞肺癌(NSCLC)治疗中的研究 David H. Johnson 等人进行了一项II期随机临床研究,共入组99例IIIB/IV期NSCLC病人。对照组为卡铂(AUC6)+紫杉醇(200mg/m²)化疗组(32例),与此化疗联合低剂量 bevacizumab 组(7.5mg/kg 每2周用药一次,32例),以及此化疗联合高剂量 bevacizumab 组(15mg/kg 每2周用药一次,34例)相比较,结果显示:联合高剂量 bevacizumab 组、低剂量组与单纯化疗组RR分别为18.8%,28.1%,31.5%;TTP分别为4.2个月,4.3个月,7.4个月;MST分别为14.9个月,11.6个月,17.7个月;均有明显优势,其中19例交叉接受 bevacizumab 治疗的病例26.3%(5/19)达到SD,一年生存率为47%^[16]。

目前还有多项关于 bevacizumab 联合化疗治疗不同分期NSCLC的II、III期临床研究正在进行中^[17,18]。

2.2.3 在转移性肾癌治疗中的研究 NCI组织进行了 bevacizumab 在转移性肾癌治疗中应用的II期双盲随机临床试验,入选116例接受高剂量白介素2

(IL-2)治疗后进展的转移性肾癌病例,随机分为安慰剂组、低剂量 bevacizumab(3mg/kg 每2周用药一次)治疗组、高剂量 bevacizumab(10mg/kg 每2周用药一次)治疗组。试验结果显示:高剂量组 TTP 为4.8个月,与安慰剂组2.5个月比较明显延长($P < 0.001$),各组间总生存(OS)无明显差异^[19]。

Brain I. Rini 等人进行了 III 期随机临床研究,单独低剂量 IFN- α (9mU 每周给药3次)治疗组,与低剂量 IFN- α 联合高剂量 bevacizumab (10mg/kg 每2周用药一次)治疗组相比较,联合治疗组 MST 延长到17个月,对照组为13个月^[20]。

2.2.4 在转移性乳腺癌治疗中的研究 Sledge GW, Cobleigh MA 等人进行了 II 期随机临床研究,将入组的75例转移性乳腺癌病例分为3组,分别接受不同剂量的 bevacizumab 治疗,18例3mg/kg,41例10mg/kg,16例20mg/kg。RR 分别为5.6%,7.3%,6.3%;缓解期分别为3.1个月,5.6个月,8.0个月;MST 分别为14.0个月,12.8个月,7.6个月^[21]。

此外, Burstein HJ 等人进行了 bevacizumab (10mg/kg 每2周用药一次)联合异长春花碱(诺维本)(25mg/m²)的 II 期临床试验,所选病例为转移性乳癌或辅助治疗1年内复发转移的病例,结果显示 RR 为31%,且耐受性良好^[22]。

Miller KD 等人报告了一项 III 期随机临床研究结果,入选462例蒽环类及紫杉类药物治疗失败的转移性乳腺癌患者,随机分为两组:单用卡培他滨组(2500mg/m² 分两次服用,用药14d 休息7d 为一周期);卡培他滨 + bevacizumab 组(15mg/kg 每3周用药一次)。结果显示,联合用药组 RR 为19.8%,明显优于单药治疗组(9.1%);PFS 联合用药组为4.9个月,与单药治疗组4.2个月比较无统计学差异。联合用药组耐受良好,加用 bevacizumab 并未增加化疗毒副反应^[23]。

2.2.5 Bevacizumab 治疗其他实体肿瘤的临床试验在进行中,包括在前列腺癌、食管癌、头颈部肿瘤等治疗中的应用^[24, 25]。

2.3 不良反应

综合分析上述 II、III 期临床研究, bevacizumab

各个剂量组的耐受性均较好,未观察到剂量限制性毒性(DLT),而且联合化疗使用并不增加化疗不良反应的程度和发生率。除 I 期临床研究中看到的毒副反应外,还发生了消化道穿孔、术后伤口并发症、高血压(多为轻度的血压升高,少数病例为恶性高血压)、无症状蛋白尿、充血性心衰(主要发生在曾经使用过蒽环类药物的病例中)、深静脉血栓等不良反应,多数为1~2度,极少数病例为3~4度不可耐受的毒副反应。这些不良反应的出现与 bevacizumab 用药时间、剂量关系尚不明确,有些程度较轻,无需停药或接受治疗。一旦发生不可耐受的3~4度不良反应,应当立即停药,对症处理。

3 小结

Bevacizumab 作为 VEGF 受体的抑制剂,具有高效、低毒、特异性强的特点,通过竞争抑制内源性 VEGF 与受体结合,从而一定程度上抑制新生血管的形成,进而达到抑制肿瘤增殖、侵袭、复发、转移的目的。Bevacizumab 单药或联合化疗治疗多种转移性实体瘤都取得了一定的疗效,为结、直肠癌、乳腺癌、NSCLC、肾癌、前列腺癌、食管癌、头颈部肿瘤等实体瘤患者提供了一条新的治疗途径。

【参考文献】

- [1] Zondor SD, et al. bevacizumab; an angiogenesis inhibitor with efficacy in colorectal and other malignancies. *New Drug Developments. The Annals of Pharmacotherapy*, 2004, 38: 1258 ~ 1264
- [2] Napoleone Ferrara, Kenneth J, Hillan, et al. Discovery and development of Bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov*, 2004 May, 3(5): 391 ~ 400
- [3] Kim K, et al. The Vascular Endothelial Growth Factor proteins; identification of biologically relevant regions by neutralizing monoclonal antibodies. *Growth Factors*, 1992, 7: 53 ~ 64
- [4] Kim KJ, et al. Inhibition of Vascular Endothelial Growth Factor-induced angiogenesis suppresses tumor growth in vivo. *Nature*, 1993, 362: 841 ~ 844
- [5] Warren R S, et al. Regulation by Vascular Endothelial Growth Factor of human colon cancer tumorigenesis in a mouse model of experimental liver metastasis. *J Clin Invest*, 95, 1789 ~ 1797

(下转第44页)

blind trial of an ayurvedic plant derived formulation for treatment of rheumatoid arthritis. *J rheumatol*, 2000, 27: 1365 ~ 1372

- [13] Altman R, Marcussen K. Effects of a ginger extract on kneepain in patients with osteoarthritis. *Arthritis Rheum*, 2001, 44: 2531 ~ 2538
- [14] Bliddal H, Rosetzky A, Schlichting P, et al. A randomized, placebo - controlled, cross - over study of ginger extract and ibuprofen in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 2000, 8: 9 ~ 12

(上接第58页)

- [6] Melnyk. O, et al. Vascular Endothelial Growth Factor promotes tumor dissemination by a mechanism distinct from its effect on primary tumor growth. *Cancer Res*, 56, 921 ~ 924
- [7] Borgstrom P, et al. Complete inhibition of angiogenesis and growth of microtumors by anti - vascular endothelial growth factor neutralizing antibody; novel concepts of angiostatic therapy from intravital videomicroscopy. *Cancer Res*, 56
- [8] Borgstrom P, et al. Neutralizing anti - vascular endothelial growth factor antibody complete inhibits angiogenesis and growth of human prostate carcinoma micro tumors in vivo. *Prostate*, 1998, 35, 1 ~ 10
- [9] Borgstrom P, 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, 4203 ~ 4214
- [10] Ostap Melnyk, et al. Neutralizing anti - Vascular Endothelial Growth Factor antibody inhibits further growth of established prostate cancer and metastases in a pre - clinical model. *The Journal of Urology*, 1999 Mar, 161: 960 ~ 963
- [11] Presta, L G, et al. Humanization of anti - VEGF monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. *Cancer Res*, 1997, 57, 4593 ~ 4599
- [12] Hsei V, et al. Complexation of VEGF with bevacizumab decreases VEGF clearance in rats. *Pharm Res*, 2002 Nov, 19(11): 1753 ~ 1756
- [13] Gordon, et al. Phase I safety and pharmacokinetic study of recombinant human anti - Vascular Endothelial Growth Factor in patients with advanced cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2001 Feb, 3(19): 843 ~ 850
- [14] Kabbinavar F, et al. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluororacil(FU)/leucovorin(LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 2003 Jan 1, 21(1): 60 ~ 65
- [15] Hurwitz H, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*, 2004

- [15] McCarty M, Russel A. Niacinamide therapy for osteoarthritis - dose it inhibit nitric oxide synthase induction by interleukin 1 in chondrocytes? *Med Hypotheses*, 1999, 53: 350 ~ 360
- [16] Witte S, Lasek R, Victor N. Meta - analysis of the efficacy of adensylmethionine and oxaceprol in the treatment of osteoarthritis. *Orthopade*, 2002, 31: 1058 ~ 1065
- [17] Reginster J, Gillot V, Bruyere O, Henrotin Y. Evidence of nutritional effectiveness in the treatment of osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rep*, 2000, 2: 472 ~ 477

Jun 3, 350(23): 2335 ~ 2342

- [16] Johnson DH, 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 Jun 1, 22(11): 2184 ~ 2191
- [17] Alan B, Sandler, et al. Anti - Vascular Endothelial Growth Factor monoclonals in non - small - cell lung cancer. *Clin Cancer Res*, 2004 Jun 15, 10(12 Pt 2): 4258 ~ 4262
- [18] Roy S, Herbst, et al. Non - small - cell lung cancer and antiangiogenic therapy: what can be expected of bevacizumab? *Oncologist*, 2004, 9 (Suppl.): S19 ~ S26
- [19] James C. Yang, et al. A randomized trial of Bevacizumab an anti - Vascular Endothelial Growth Factor antibody for metastatic renal cancer. *N Engl J Med*, 2003 Jul 31, 349(5): 427 ~ 434
- [20] Brian I, Rini, et al. Cancer and Leukemia Group B 90206: A randomized phase III trial of interferonalpha or interferonalpha plus anti - Vascular Endothelial Growth Factor(bevacizumab) in metastatic renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res*, 2004 Apr, 15, 10(8): 2584 ~ 2586
- [21] Sledge GW, et al. A phase II doseescalation trial of bevacizumab (Avastin) in previously treated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*, 2003 (in press)
- [22] Burstein HJ, et al. Phase II trial of anti - VEGF antibody bevacizumab in combination with vinorelbine for refractory advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 2002, 76(suppl.): S115
- [23] Miller KD, et al. Phase III trial of capecitabine(Xeloda) plus bevacizumab(Avastin) versus capecitabine alone in women with metastatic breast cancer(MBC) previously treated with an anthracycline and taxane. *Breast Cancer Res Treat*, 2002, 76(suppl.): S37
- [24] Axel Kleespies, et al. Vascular Endothelial Growth Factor in Esophageal Cancer. *J Clin Oncol*, 2004, 87: 95 ~ 104
- [25] Retter AS, et al. The combination of antiangiogenic and cytotoxic agents in the treatment of prostate cancer. *Clin Prostate Cancer*, 2003 Dec, 2(3): 153 ~ 159