

· 药物与临床 ·

贝伐珠单抗维持性治疗研究现状

湛长丽

(六安市中医院放疗科)

摘要:随着医学技术的发展,分子靶向药物的出现为肿瘤治疗提供了全新的生物治疗模式。贝伐珠单抗是一种新型抗肿瘤血管生成的靶向治疗药物,已有大量临床试验证明其在恶性肿瘤中的疗效。肿瘤的维持治疗是近年来研究的热点。贝伐珠单抗的维持治疗在卵巢癌、非鳞非小细胞肺癌、结直肠癌等肿瘤中的应用日益广泛。本文对贝伐珠单抗在不同肿瘤中维持治疗的研究现状进行综述。

关键词:贝伐珠单抗;维持治疗;肿瘤

大量新生血管生成是肿瘤生长重要特征之一。血管内皮生长因子(VEGF)是诱导血管生成的关键性生长因子,在肿瘤组织中高度表达,与肿瘤的转移、发展密切相关。因此下调 VEGF 的表达可有效的延缓肿瘤进展。贝伐珠单抗属于一类人源化、人鼠嵌合抗 VEGF 的单克隆抗体,可与 VEGF 结合,抑制血管内皮细胞和新生血管的生成,从而达到抗肿瘤的目的^[1]。目前,贝伐珠单抗已被批准应用于转移性结直肠癌、肺癌、卵巢癌等多种肿瘤。

关于维持治疗这一概念最早是从结核病治疗的经验中提出的,并逐步演变发展而广泛应用于白血病、淋巴瘤、乳腺癌等肿瘤的治疗。肿瘤的维持治疗是指经标准高强度治疗一段时间后达到最佳疗效且处于疾病稳定状态时继续选择原方案毒性较小且有效的药物或选择与原来化疗方案药物无交叉耐药的另一种药物进行维持治疗以达到巩固诱导治疗疗效、减少不良反应、提高生活质量、延缓肿瘤进展和转移以达到延长生存时间的目的^[2]。近年来维持治疗是肿瘤治疗研究的一大热点,下面对贝伐珠单抗在实体瘤中维持治疗的研究现状进行概括和总结。

一、在结直肠癌中维持治疗的研究现状

贝伐珠单抗(Bev)是 VEGF 抑制剂,是第一个被批准治疗转移性结直肠癌(mCRC)的单克隆抗体,将 mCRC 患者的无进展生存期(PFS)延长近 30 个月^[3]。MACRO TTD 研究^[4]的对象为既往未曾接受治疗的 mCRC,研究对比了奥沙利铂+卡培他滨+Bev 方案诱导治疗 6 周期后持续治疗与选择 Bev 进行维持治疗的疗效和安全性。结果显示两组之间的 PFS、总生存期(OS)之间没有统计学差异,但持续治疗组不良事件发生率明显高于维持治疗组。CAIRO3 研究^[2]对卡培他滨+Bev 方案维持治疗和观察组之间进行了比较。卡培他滨+Bev 维持治疗与接受 6 周期奥沙利铂+卡培他滨+Bev 治疗后观察组相比,结果 PFS 11.7 月 VS 8.5 月, $P < 0.01$ 。安全性方面,除手足皮肤反应高于观察组,整体生活质量与观察组无显著差异。AIO 0207^[5]研究比较了 5-Fu/卡培他滨+Bev 维持治疗和 XELOX/FOLFOX +Bev 治疗后 Bev 单药维持治疗或停药观察的疗效和安全性。结果表明联合维持带来更多生存获益。生存质量分析表明 5-Fu/卡培他滨+Bev 维持治疗,与单药维持或者观察相比,不会对生活质量产生影响。

DREAM 研究^[6]比较了 Bev 联合厄洛替尼双靶向维持治疗与 Bev 单药维持治疗 mCRC 的疗效,研究结果表明 Bev 联合厄洛替尼维持治疗没有明显的获益,还增加了不良反应程度。由此不建议 EGFR 和 VEGF 靶向药物联合维持治疗。

因此,卡培他滨+贝伐单抗的维持治疗可能是 mCRC 一线治疗后的优先选择。

二、在胃癌中维持治疗的研究现状

晚期胃癌标准治疗持续时间为 4-6 个月,在取得疾病控制后定期复查。虽然无大样本临床研究支持标准化疗后序贯维持治疗较标准治疗具有生存优势,但初步研究显示维持治疗可改善生活质量,带来生存受益。在 GASTRIC-3 试验^[7]中,对于晚期胃癌 Bev 联合化疗后继续 Bev 维持治疗, PFS 7.0 个月, OS 为 11 个月,其中有 2 例患者在维持治疗中获得完全缓解。另一项研究^[8]表明对于已经接受铂类、紫杉醇及氟尿嘧啶联合 Bev 治疗后继续氟尿嘧啶+Bev 维持治疗为患者

者带来更多的生存获益。因此,贝伐珠单抗在胃癌的维持治疗中可能为患者带来更多的临床获益,但目前相关临床研究较少,需要更多的大样本临床试验来进一步验证。

三、在卵巢癌中维持治疗的研究现状

卵巢癌在女性妇科肿瘤中发病率居第二位,其中以上皮癌最多见。《中国卵巢上皮性癌维持治疗专家共识(2019)》推荐卵巢上皮癌维持治疗的药物中关于抗血管生成药物主要指贝伐珠单抗。国内外多项研究表明,卵巢癌中新血管的生成与其预后相关且微血管密度与复发、转移的风险成正相关^[9-11]。贝伐珠单抗可用于获得完全缓解、部分缓解或稳定后的高危和晚期卵巢癌患者的维持治疗^[12-13]。

ICON7 试验^[12]是一项国际、多中心、开放标签的卵巢上皮癌的 III 期随机临床试验。试验将研究对象随机分为试验组(TP+Bev, 三周方案,共 6 周期,后继续 Bev 维持 12 周期)和对照组(TP+Bev, 三周方案,共 6 周期)。结果表明,试验组 PFS 较对照组延长 1.7 个月, $P = 0.0041$; OS 无获益。但在分层分析^[14]中发现,对于高复发风险患者,维持治疗组 mPFS 延长了 4.4 个月, OS 延长了 7.8 个月。该试验结果表明贝伐珠单抗能够有效延长复发高危人群的生存时间。GOG-0218 试验^[15]是一项多中心、双盲的 III 期临床试验。该研究纳入人群为 FIGO III-IV 期的卵巢癌、原发性腹膜癌或输卵管癌患者。研究结果表明,贝伐珠单抗维持治疗的 PFS 显著长于对照组,但 OS 无明显延长。上述 2 项试验表明,贝伐珠单抗用于初治卵巢癌时,可以延长患者的 PFS,对于进展、复发风险高危患者 PFS 改善更显著,而对于 OS 改善不明显。

OCEANS 试验^[16-17]研究比较了铂敏感复发型卵巢癌 6 周期 GC+Bev 治疗后继续 Bev 维持治疗与 6 周期 GC 治疗后停药观察的疗效与安全性。研究结果,实验组 PFS 延长了 4 个月,但 OS 未带来生存受益。GOG-0213^[18]是一项 III 期随机临床研究,其中探讨了贝伐珠单抗联合化疗并维持治疗在铂敏感复发型卵巢癌患者中的作用。结果表明,标准化疗组加贝伐珠单抗并维持治疗组的 PFS、OS 较标准化疗组显著延长,改善了患者的预后。

AURELIA^[19]是一项关于铂耐药型复发性卵巢癌患者的 III 期随机临床研究。研究比较了单药化疗组(脂质体阿霉素或拓扑替康或紫杉醇)与贝伐珠单抗联合单药化疗组的疗效与不良反应。研究结果显示 3 种单药化疗分别联合贝伐珠单抗治疗的 PFS 均有延长,客观缓解率(ORR)提高了 18.3%,但 OS 无显著差异。该试验表明联合治疗可以改善铂耐药复发卵巢癌患者 PFS,提高 ORR。

贝伐珠单抗联合化疗能够有效控制卵巢癌的进展,且维持治疗带来的不良反应尚在可控范围之内。通过多项研究可以得出贝伐珠单抗在卵巢癌的治疗中具有独特优势,不论在初治、铂敏感还是铂耐药卵巢癌患者诱导治疗或维持治疗中,贝伐珠单抗均可以显著延长患者的 PFS,改善进展高风险晚期患者的 OS,延长患者的生存时间。

四、在非小细胞肺癌中维持治疗的研究现状

由于培美曲塞联合铂类及培美曲塞维持治疗在肺癌中取得 OS 获益。在晚期非鳞 NSCLC 的维持治疗中培美曲塞被认为是标准药物^[20]。而后更多的研究报道了关于贝伐珠单抗在晚期 NSCLC 中维持治疗的意义。PointBreak 研究^[21]报道了卡铂+培美曲塞联合贝伐珠单抗一

线治疗非鳞 NSCLC 后采用贝伐珠单抗+培美曲塞维持治疗的疗效及安全性。实验组 PFS 6.0 个月优于对照组 5.6 个月, 但 $P=0.012$, 无显著性差异。同样实验组未带来 OS 获益, $P=0.049$ 。有 2 项研究主要比较了贝伐珠单抗维持治疗与贝伐珠单抗联合培美曲塞维持治疗的疗效与安全性。其中, AVAPERL 研究^[22]表明联合治疗组 PFS 7.4 个月较贝伐珠单抗单药治疗组 3.7 个月显著延长 ($HR=4.8$, $P<0.001$); OS 延长了 3.9 个月, 但没有统计学意义 ($HR=0.87$, $P=0.29$)。安全性方面, 联合治疗组患者 3 级不良反应发生频率更高, 如粒细胞缺乏、高血压、贫血等。COMPASS 研究^[23]中的诱导方案为卡铂+培美曲塞+贝伐珠单抗, 四周期治疗后随机把疾病未进展的患者分为贝伐珠单抗单药组和贝伐珠单抗+培美曲塞组, 研究结果显示联合维持治疗组较单药治疗组 PFS 显著延长 (5.7 个月 VS 4.0 个月, $HR=0.67$, $P<0.001$); OS 延长 3.7 个月, 但没有统计学意义, $P=0.069$ 。两项研究均提示联合治疗组患者承受了更多、更为严重的不良反应。ACRIN5508 研究^[24]在接受 4 周期诱导治疗后, 将疾病未进展的患者随机分为贝伐珠单抗单药治疗组、培美曲塞单药治疗组或贝伐珠单抗+培美曲塞联合治疗组进行维持治疗, 结果表明单药维持治疗以及单药与联合治疗组之间 OS 无显著差异, 无统计学意义; 对于 PFS, 联合治疗组较单药治疗组有所延长 ($HR=0.67$, $P<0.001$), 但单药治疗组之间 PFS 无差异 ($HR=0.85$, $P=0.06$)。安全性方面, 联合治疗组 3 级及以上不良反应率最高。研究组认为贝伐珠单抗和培美曲塞单药维持治疗疗效相当, 联合治疗组并没有带来明显的生存获益但毒性显著, 所以不推荐贝伐珠单抗联合培美曲塞作为维持治疗方案。基于以上研究, 在非鳞 NSCLC 含铂双药方案中加入贝伐珠单抗作为维持治疗药物, 可以改善患者的 PFS, 但没有 OS 获益, 且安全性欠佳, 带来更多严重的不良反应。在非鳞非小细胞肺癌的维持治疗阶段, 培美曲塞和贝伐珠单抗没有明显的差异。

结语

美国国家综合癌症网络 (NCCN) 指南已推荐贝伐珠单抗用于转移性结直肠癌、晚期或转移性的非鳞 NSCLC 以及高危、复发转移的卵巢癌的标准治疗方案中, 并可用于维持治疗。维持治疗拓宽了肿瘤常规治疗思维, 越来越多的研究为其提供了理论基础, 是目前肿瘤研究的重点和热点。关于维持治疗仍有很多问题有待进一步研究。如维持治疗时机、治疗周期数: 是否能寻找到合适的分子标志物对维持治疗的疗效及预后进行预判, 筛选出获益群体, 实现精准治疗。在维持治疗中临床医生应充分权衡治疗是否为患者带来生存获益、生活质量是否提高、不良反应是否耐受以及患者的经济情况也应得到考量。贝伐珠单抗的应用提高了肿瘤的治疗疗效, 但随着维持治疗周期的延长, 带来的不良反应和耐药问题同样需要得到充分关注和进一步解决。

参考文献

- [1] Presta LG, Chen H, O'Connor SJ, 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(20): 4593-9
- [2] Simkens LH, van Tinteren H, May A, et al. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO3): a phase 3 randomised controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group [J]. *Lancet*, 2015, 385 (9980): 1843 - 1852
- [3] Elez E, Argiles G, Tabernero J, et al. First - line treatment of metastatic colorectal cancer: interpreting FIRE - 3, PEAK, and CALGB/ SWOG 80405 [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2015, 16(11): 52
- [4] Diaz - Rubio E, Gomez - Espana A, Massuti B, et al. First- line XELOX plus bevacizumab followed by XELOX plus bevacizumab or single-agent bevacizumab as maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer: the phase III MACRO TTD study [J]. *Oncologist*, 2012, 17(1): 15-25
- [5] Quiddle J, Hegewisch - Becker S, Graeven U, et al. Quality of life assessment in patients with metastatic colorectal cancer receiving maintenance therapy after first - line induction treatment: a preplanned analysis of the phase III AIO KRK 0207 trial [J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(12): 2203-2210
- [6] Tournigand C, Chibaudel B, Samson B, et al. Bevacizumab with or without erlotinib as maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer (GERCOR DREAM; OPTIMO3): a randomised, open - label, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(15): 1493-1505.
- [7] Wll E, Thaler J, F Keil, et al. Oxaliplatin/Irinotecan/Bevacizumab Followed by Docetaxel/Bevacizumab in Inoperable Locally Advanced or Metastatic Gastric Cancer Patients - AGMT_GASTRIC-3. [J]. *Anticancer Research*, 2017, 37(10): 5553-5558.
- [8] D Meulendijks, Groot J, Los M, et al. Bevacizumab combined with docetaxel, oxaliplatin, and capecitabine, followed by maintenance with capecitabine and bevacizumab, as first - line treatment of patients with advanced HER2 - negative gastric cancer: A multicenter phase 2 study [J]. *Cancer*, 2016, 122(9).
- [9] Bandiera E, Franceschini R, Specchia C, et al. Prognostic Significance of Vascular Endothelial Growth Factor Serum Determination in Women with Ovarian Cancer [J]. *Isrn Obstetrics & Gynecology*, 2012, 2012: 245756.
- [10] Rubatt J M, Darcy K M, Hutson A, et al. Independent prognostic relevance of microvessel density in advanced epithelial ovarian cancer and associations between CD31, CD105, p53 status, and angiogenic marker expression: A Gynecologic Oncology Group study [J]. *Gynecologic Oncology*, 2009, 112(3): 469-474.
- [11] Han E S, Burger R A, Darcy K M, et al. Predictive and prognostic angiogenic markers in a gynecologic oncology group phase II trial of bevacizumab in recurrent and persistent ovarian or peritoneal cancer [J]. *Gynecologic Oncology*, 2010, 119(3): 484.
- [12] Oza A M, Cook A D, Pfisterer J, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial [J]. *The Lancet Oncology*, 2015, 15(8): 928-936.
- [13] Jr M R, Armstrong D K, Alvarez R D, et al. Ovarian Cancer, Version 1.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. [J]. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network Jcnnc*, 2016, 14(9): 1134.
- [14] Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. [J]. *New England Journal of Medicine*, 2011, 365(26): 2484-2496.
- [15] Tewari K S, Burger R A, Enserro D, et al. Final Overall Survival of a Randomized Trial of Bevacizumab for Primary Treatment of Ovarian Cancer [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2019, 37(26): 2317-2328.
- [16] Thigpen, J. T. OCEANS: A? Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Trial of Chemotherapy With or Without Bevacizumab in Patients With Platinum - Sensitive Recurrent Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer [J]. *Yearbook of Oncology*, 2012, 2012: 113-114.
- [17] Aghajanian C, Goff B, Nycum LR, et al. Final overall survival and safety analysis of OCEANS, a phase 3 trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer [J]. *Gynecologic Oncology*, 2015, 139(1): 10-16.
- [18] Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ, et al. Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncology*, 2017: 779.
- [19] Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, et al. Bevacizumab Combined With Chemotherapy for Platinum-Resistant Recurrent Ovarian Cancer: The AURELIA Open-Label Randomized Phase III Trial [J]. *Journal of Clinical Oncology Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2014, 32(13): 1302-8.
- [20] Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M, et al. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with Pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer PAR-AMOUNT a double-blind phase 3 randomised controlled trial. [J]. *Lancet Oncol* 2012, 13, (3): 247-255. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70063-3
- [21] Patel JD, Socinski MA, Garon EB, et al. PointBreak: a randomized phase III study of pemetrexed plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance pemetrexed and bevacizumab versus paclitaxel plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance bevacizumab in patients with stage IIIB or [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2013, 31(34): 4349-U77.
- [22] Barlesi E, de Castro J, Dvornichenko V, et al. AVAPERL (MO22089) Final Efficacy Outcomes for Patients (pts) With Advanced Non-Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer (nsNSCLC) Randomised to Continuation Maintenance with Bevacizumab (bev) or Bev+Pemetrexed (perm) After First-Line (1L) Bev-cisplatin (cis)-pem Treatment (Tx). *Eur J Cancer*, 2011, 47(Suppl 2): 16
- [23] Seto T, Azuma K, Yamanaka T, et al. Randomized Phase III Study of Continuation Maintenance Bevacizumab With or Without Pemetrexed in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: COMPASS (WJOG5610L) [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2019, 38(8): JCO.19.01494.
- [24] SS Ramalingam, Dahlberg S E, Belani C P, et al. ECOG-ACRIN 5508: Pemetrexed, bevacizumab or the combination as maintenance therapy for advanced non-squamous NSCLC [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2019, 37(15_suppl): 9002-9002.