Г. Фонцилас, Э.П. Кореа, М. Бобош, Греция

Паклитаксел и бевацизумаб в 1-й линии комбинированной терапии у пациенток с метастатическим раком молочной железы

Опыт Греческой кооперативной онкологической группы, полученный при исследовании биомаркеров

Метастатический рак молочной железы (РМЖ) является неизлечимым заболеванием. Системные методы лечения, такие как гормональная и химиотерапия (ХТ), играют преимущественно паллиативную роль, несмотря на то что, по данным недавно опубликованных метаанализов, некоторые современные препараты (таксаны, бевацизумаб) могут значительно увеличивать выживаемость. Результаты двух крупных рандомизированных исследований убедительно показали, что еженедельное назначение паклитаксела следует рассматривать как одну из предпочтительных схем лечения ввиду ее более выгодного показателя «стоимость/эффективность» по сравнению с другими часто применяющимися химиотерапевтическими режимами.

Рост и метастазирование РМЖ не могут осуществляться без ангиогенеза. В доклинических исследованиях было убедительно показано, что основным опосредующим фактором ангиогенеза при РМЖ является сосудистый эндотелиальный фактор роста А (VEGF-A). Путем связывания со своими рецепторами – VEGF1 и в большей степени VEGF2 – VEGF-A, помимо других эффектов, стимулирует пролиферацию, миграцию и подвижность эндотелиоцитов. Кроме того, многие опухоли, включая РМЖ, продуцируют VEGF-A и экспрессируют его рецепторы, что указывает на существование автономного аутокринного механизма, способствующего росту и выживанию опухоли.

Антиангиогенная терапия является перспективной инновационной стратегией лечения РМЖ, отрицательного по HER2 (рецептору эпидермального фактора роста человека). У больных метастатическим РМЖ бевацизумаб, являющийся гуманизированным моноклональным анти-VEGF-A антителом, в комбинации с паклитакселом или доцетакселом обеспечивал увеличение выживаемости без прогрессирования (ВБП) и повышал общую частоту ответа. В исследованиях in vitro был продемонстрирован синергический эффект назначения бевацизумаба с паклитакселом. После публикации результатов вышеуказанных исследований и одобрения применения бевацизумаба в комбинации с таксанами в этой группе больных Греческая кооперативная онкологическая группа (HeCOG) стала использовать данную терапевтическую стратегию у пациенток с метастатическим РМЖ.

Тем не менее, согласно результатам двух рандомизированных исследований III фазы, повседневному клиническому опыту, большинство пациенток не отвечает на комбинированную терапию, и прогрессирование заболевания рано или поздно происходит у всех больных. По всей видимости, любая таргетная терапия экономически выгодна только в тех случаях, когда препарат назначается преимущественно пациентам, которые в действительности могут получить от него пользу, а не используется без разбора у всех больных, неоправданно подвергая их риску развития потенциальных побочных эффектов. Таким образом, необходимо продолжать работу по идентификации биологических маркеров, способных помочь в отборе пациентов, которые с наиболее высокой вероятностью ответят на лечение.

Целью настоящего ретроспективного исследования было установить клиническую эффективность и безопасность комбинации паклитаксела и бевацизумаба у больных метастатическим РМЖ, а также определить потенциальную прогностическую значимость ряда биологических маркеров, в основном связанных с опухолевым ангиогенезом (мишенью бевацизумаба) и делением клеток (мишенью таксанов).

Пациенты и методы

В базе данных HeCOG был проведен ретроспективных поиск больных метастатическим РМЖ, получавших паклитаксел и бевацизумаб в качестве 1-й линии комбинированной ХТ в период с августа 2007 по август 2009 года. Критериями включения в настоящее исследование были гистологически подтвержденный метастатический РМЖ, функциональный статус 0-2 по шкале ECOG и возраст ≥18 лет. Допускалась предшествующая гормональная или лучевая терапия, а также ХТ при условии, что от завершения адъювантной ХТ до первого рецидива проходило >6 мес. В целом было идентифицировано 124 больных, соответствующих критериям включения, которые получали лечение в 13 сертифицированных центрах HeCOG. Среди пациенток две получали доцетаксел (вместо паклитаксела), а одну больную с еженедельного назначения паклитаксела перевели на схему «каждые 3 нед». Этих трех участниц исключили из анализа токсичности и ответа на лечение, но включили в трансляционный анализ в составе группы пациенток, получавших паклитаксел еженедельно.

После публикации результатов двух крупных рандомизированных исследований, показавших более высокую эффективность еженедельного назначения паклитаксела в отношении выживаемости у пациенток с метастатическим РМЖ по сравнению с введением паклитаксела каждые 3 нед, а также с другими таксансодержащими комбинациям, эта схема начала широко использоваться в учреждениях HeCOG. Поэтому большинство пациенток (n=88, 71%) получали паклитаксел 90 мг/м^2 еженедельно и бевацизумаб 10 мкг/кг каждые 2 нед или 15 мкг/кг каждые 3 нед на протяжении по крайней мере 12 мес. Остальные больные (n=36, 29%) лечились по схеме паклитаксел 175 мг/м^2 каждые 3 нед + бевацизумаб 15 мкг/кг (6 циклов). Согласно стандартам HeCOG, после завершения ХТ прием бевацизумаба рекомендовалось продолжать в качестве поддерживающего лечения до момента прогрессирования заболевания, развития неприемлемой токсичности либо добровольного отказа (в зависимости от того, что наступало раньше). Пациентки с опухолями, положительными по рецепторам эстрогенов (ER), после ХТ получали соответствующую гормональную терапию. Больным с метастазами в костях, как правило, назначали бисфосфонаты на период проведения ХТ.

Ответ на лечение оценивали после 3 и 6 циклов у больных, получавших паклитаксел каждые 3 нед, и после 12 циклов у пациенток, которым этот препарат вводили еженедельно. После завершения ХТ все больные в соответствии с рекомендациями HeCOG продолжали находиться под наблюдением. Каждые 3-4 мес проводились физикальный осмотр, общий анализ крови, полный биохимический анализ крови и визуализирующие исследования по показаниям. Токсичность оценивали по Общим терминологическим критериям Национального института рака (версия 3.0).

Из хранилища HeCOG были изъяты фиксированные формалином парафинизированные блоки с опухолевой тканью 97 больных. Девять блоков были исключены из анализа вследствие неадекватности материала. Блоки остальных 88 пациенток использовали для изучения экспрессии белков с помощью иммуногистохимического метода. В 76 случаях опухолевая ткань была получена из первичного новообразования, в 12 случаях – из метастатического очага. Оценивали экспрессию следующих биомаркеров: ER, рецепторов прогестерона (PgR), HER2, Ki67, белка тау, ассоциированного с микротрубочками (MAPT), VEGF-A, VEGF-C, VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, β-тубулина III класса (TUBB3) и γ-тубулина.

Взаимосвязь между исследуемыми биомаркерами и ответом на лечение, а также между отдельными биомаркерами оценивали с помощью точного критерия Фишера. Общую выживаемость определяли от даты начала лечения бевацизумабом и паклитакселом до даты смерти или последнего контакта, ВБП – от даты начала лечения до подтвержденного прогрессирования заболевания, смерти без подтвержденного прогрессирования заболевания либо последнего контакта. Для демонстрации различий в общей выживаемости и ВБП при разных схемах введения паклитаксела (еженедельно vs каждые 3 нед), а также для изучения прогностической значимости биомаркеров семейства VEGF и белков, ассоциированных с микротрубочками, использовали одномерный регрессионный анализ Кокса, анализ Каплана-Мейера и логранговый тест. Многомерный регрессионный анализ Кокса проводили с учетом таких переменных, как схема назначения паклитаксела (еженедельно vs каждые 3 нед), возраст, менопаузальный статус (пре- vs постменопауза), функциональный статус (ECOG 0 vs 1-2), висцеральные метастазы (нет vs есть), количество очагов метастазирования (1-2 vs ≥3), адъювантная ХТ (не проводилась vs проводилась), адъювантная гормонотерапия (не проводилась vs проводилась), статус ER (отрицательный vs положительный), статус PgR (отрицательный vs положительный), экспрессия Ki67 (низкая vs высокая), экспрессия всех биомаркеров, ассоциированных с микротрубочками (низкая vs высокая), экспрессия всех биомаркеров семейства VEGF (низкая vs высокая), а также коэкспрессия VEGF-A и VEGFR1, VEGF-A и VEGFR2, VEGF-C и VEGFR3 (обе положительные vs другие варианты) и, наконец, коэкспрессия VEGFR1 и/или VEGFR2 с VEGFR3 (обе положительные vs другие варианты). Полученные значения p были двусторонними, различие считали статистически значимым при $p<0,05$. Результаты представлены в соответствии с критериями REMARK.

Результаты

Средний возраст больных составил 62 года (от 32 до 84 лет). Большинство пациенток находились в постменопаузе, имели положительные по гормональным рецепторам (ER и PgR) инвазивные дуктальные карциномы, функциональный статус 0-1 и висцеральные метастазы. Адъювантная ХТ в анамнезе была у 61 женщины (49%), из них 52 получали антрациклин. Значимые отличия по основным демографическим и клиническим характеристикам между пациентками, получавшими паклитаксел еженедельно и каждые 3 нед, а также между общей популяцией и участницами, у которых исследовалась опухолевая ткань, отсутствовали.

Приверженность к лечению в целом была достаточно высокой при обеих схемах введения паклитаксела. Характеристики терапии (за исключением количества полученных циклов) рассчитывались для 12 циклов в случае еженедельного назначения паклитаксела и для 6 циклов в случае введения препарата каждые 3 нед. Большинство пациенток получили все циклы в полных дозах. Относительная дозоинтенсивность паклитаксела при его назначении еженедельно и каждые 3 нед составила 0,87 и 0,98 соответственно.

Было зарегистрировано 4 летальных исхода, все при использовании еженедельной схемы. Одна пациентка умерла от фебрильной нейтропении и сепсиса, которые развились после второй инфузии паклитаксела, другая – от острой респираторной инфекции после седьмой инфузии. В оставшихся двух случаях причиной смерти было быстрое прогрессирование опухоли (после первой и одиннадцатой инфузии паклитаксела). Терапию паклитакселом прервали в целом 28 пациенток (22,6%), в том числе вследствие нефатальной токсичности – 13 (10,1%), смерти – 4 (3,2%), прогрессирования заболевания – 7 (5,6%), по решению врача – 2 (1,6%) и по собственной воле – 2 (1,6%).

В целом 64 пациентки (52%) из 124 после завершения терапии паклитакселом продолжили принимать бевацизумаб в качестве поддерживающего лечения. Длительность приема бевацизумаба составила в среднем 22 нед (от 1 до 71 нед).

Ответ на лечение оценивали у 109 (90%) из 121 пациентки. Трое больных из 124 исключили из этого анализа по причинам, описанным в разделе «Пациенты и методы». Из остальных 12 пациенток, не включенных в анализ, 1 не имела определяемых очагов на момент начала лечения; 2 умерли вследствие причин, вероятно, связанных с лечением, и 2 – из-за быстрого прогрессирования заболевания; у 6 заболевание прогрессировало до обследования

Продолжение на стр. 12.

Г. Фонцилас, Э.П. Кореа, М. Бобош, Греция

Паклитаксел и бевацизумаб в 1-й линии комбинированной терапии у пациенток с метастатическим раком молочной железы

Опыт Греческой кооперативной онкологической группы, полученный при исследовании биомаркеров

Продолжение. Начало на стр. 11.

и у 1 больной отсутствовали необходимые данные. Общая частота ответа была практически идентичной у пациенток, получавших паклитаксел еженедельно или каждые 3 нед (55,3 vs 55,6%); при этом полный ответ был достигнут у 6 (7,1%) и 2 (5,6%), а стабилизация заболевания – у 22 (25,9%) и 12 (33,3%) больных соответственно.

Тяжелые проявления токсичности наблюдались редко; тем не менее в группе еженедельного назначения паклитаксела были зарегистрированы два осложнения 5 степени тяжести. Частота тяжелой нейтропении (p=0,047) и выраженных метаболических нарушений (p=0,005) была выше при еженедельном введении паклитаксела.

В целом 44 пациентки (35%) получали 2-ю линию ХТ, из них 11 – одним препаратом, а остальные – комбинацией 2-3 препаратов. Наиболее часто применялись винорельбин, капецитабин, гемцитабин, карбоплатин и антрациклины.

После наблюдения в течение в среднем 23 мес (от 3 до 32 мес) у 73 больных (59%) заболевание прогрессировало и 37 (30%) пациенток умерли. Медиана ВБП составила 13 мес (95% доверительный интервал – ДИ – 9-16 мес), двухлетняя ВБП – 30% (95% ДИ 20-39%). Медина общей выживаемости пока не достигнута; двухлетняя общая выживаемость составила 72% (95% ДИ 63-81%) (рис.). Интересные результаты предоставил незапланированный анализ, показавший значительно более высокую медиану ВБП при введении паклитаксела каждые 3 нед (20 мес; 95% ДИ 13-28 мес) по сравнению с еженедельным назначением препарата (10 мес; 95% ДИ 7,5-13,0 мес; p=0,040) (рис.). Однако различие в ВБП можно объяснить тем, что в группе назначения паклитаксела каждые 3 нед значительно больше пациенток продолжали получать бевацизумаб в качестве поддерживающей терапии – 67% по сравнению с 45% в группе еженедельного введения (p=0,047). По общей выживаемости группы не различались (p=0,14).

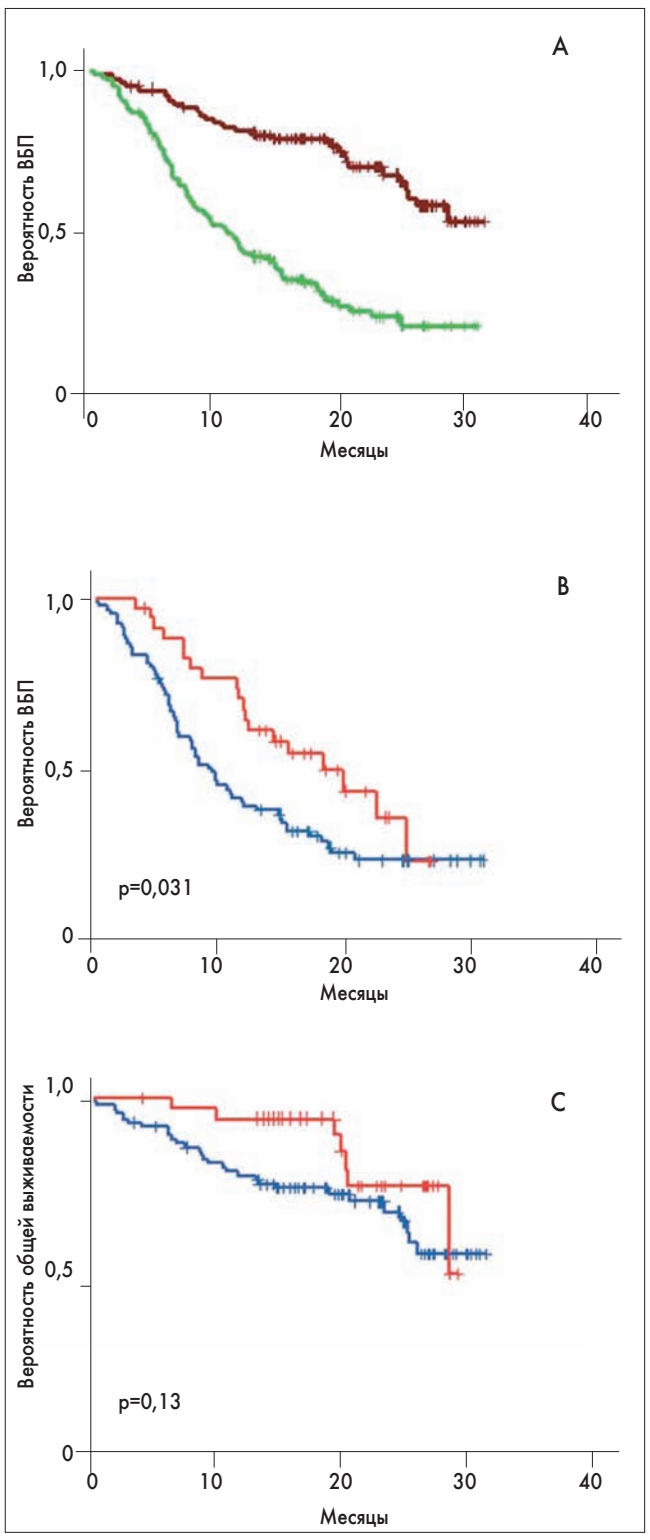

Рис. A: ВБП (зеленая линия) в общей популяции исследования. B: ВБП пациенток, получавших бевацизумаб + паклитаксел еженедельно (синяя линия) или каждые 3 нед (красная линия). C: общая выживаемость пациенток, получавших бевацизумаб + паклитаксел еженедельно (синяя линия) или каждые 3 нед (красная линия)

VEGF, VEGFR и белки, ассоциированные с микротрубочками, экспрессировались преимущественно в цитоплазме. В 44 опухолях из 82 (53,7%) наблюдалась высокая экспрессия VEGF-A и VEGF-C, в 60 из 82 (73,2%) – VEGFR1, в 41 из 82 (50%) – VEGFR2, в 45 из 82 (54,9%) – VEGFR3, в 42 из 82 (51,2%) – MAPT, в 48 из 85 (56,5%) – TUBB3, в 34 из 82 (41,5%) – γ-тубулина, в 69 из 83 (83,1%) – ER, в 53 из 84 (63,1%) – PgR и в 68 из 83 (81,9%) – Ki67. Одна опухоль из 85 (1,2%) была HER2-положительной. Из 82 опухолей в 38 (46,3%) и 56 (68,3%) новообразованиях в небольшом количестве опухолевых клеток выявлена ядерная экспрессия соответственно VEGFR1 и VEGFR2. Для всех VEGF и VEGFR положительный статус также наблюдался в эндотелиальных, стромальных клетках и лимфоцитах/плазматических клетках опухолевого микроокружения.

При изучении взаимосвязи между лигандами и рецепторами VEGF было установлено, что высокая экспрессия VEGF-A ассоциировалась с высокой экспрессией VEGFR1 (p=0,001) и VEGFR2 (p=0,014) в неопластических клетках, в то время как связь между VEGF-C и VEGFR3 отсутствовала (p=0,12). Ни один из маркеров семейства VEGF не ассоциировался со статусом белка ER или PgR, и только VEGF-C проявлял минимальную корреляцию с Ki67 (p=0,042), а именно высокая экспрессия VEGF-C чаще отмечалась в опухолях с высокой (59%), чем с низкой (27%) экспрессией Ki67. Высокая экспрессия MAPT чаще наблюдалась в ER-положительных (59 vs 21% в ER-отрицательных; p=0,017) и в PgR-положительных опухолях (67 vs 27% в PgR-отрицательных; p=0,001), в то время как связь с Ki67 не прослеживалась (p=0,57). Другие биомаркеры, ассоциированные с микротрубочками, не демонстрировали статистически значимой корреляции с рецепторами гормонов и Ki67.

Из исследованных маркеров с ответом на лечение достоверно ассоциировался только VEGFR3, при этом опухоли с высокой экспрессией чаще обнаруживались у пациенток, ответивших на лечение (67% у ответивших vs 42% у не ответивших; p=0,038). В плане прогностической значимости маркеров только VEGFR3 достоверно ассоциировался с общей выживаемостью, но не с ВБП. В частности, в группе из 60 больных с опухолями с высокой экспрессией VEGFR1 было зарегистрировано 23 летальных исхода (38%), а в группе из 22 пациенток с опухолями с низкой экспрессией таких случаев было 3 (14%). Одномерный регрессионный анализ показал повышенный риск смерти при опухолях с высокой экспрессией VEGFR1 (относительный риск – ОР – 3,98; 95% ДИ 1,19-13,32; p=0,025) по сравнению с опухолями с низкой экспрессией этого маркера. Остальные члены семейства VEGF и биомаркеры, ассоциированные с микротрубочками, не демонстрировали статистически значимой корреляции с общей выживаемостью и ВБП.

При изучении коэкспрессии лигандов VEGF и соответствующих рецепторов были получены следующие результаты. Опухоли с высокой экспрессией VEGF-A и одновременно VEGFR1 (VEGF-A+/VEGFR1+) или VEGF-A и одновременно VEGFR2 (VEGF-A+/VEGFR2+) ассоциировались с более короткой выживаемостью (ОР 2,6; 95% ДИ 1,14-5,74; p=0,022 для коэкспрессии VEGF-A+/VEGFR1+ и ОР 2,36; 95% ДИ 1,07-5,21; p=0,033 для VEGF-A+/VEGFR2+), в то время как связь с ВБП была недостоверной (ОР 1,17; 95% ДИ 0,68-2,01; p=0,57 для VEGF-A+/VEGFR1+ и ОР 1,73; 95% ДИ 0,99-3,03; p=0,054 для VEGF-A+/VEGFR2+). Эти варианты коэкспрессии не ассоциировались с ответом на лечение (p=0,50 и p=0,81 соответственно). Наконец, высокая экспрессия VEGFR1 либо VEGFR2 в сочетании с высокой экспрессией VEGFR3 ассоциировалась с ответом на лечение (58% у ответивших vs 32% у не ответивших; p=0,037). Из 38 случаев с высокой экспрессией обоих рецепторных путей умерли 17 пациенток (45%), тогда как из 44 случаев экспрессии лишь одного из них – 9 больных (20%). Одномерный регрессионный анализ показал повышенный риск смерти при опухолях с высокой экспрессией VEGFR1 или VEGFR2 в сочетании с высокой экспрессией VEGFR3 (ОР 2,97; 95% ДИ 1,32-6,70; p=0,009). В отношении ВБП такая связь была недостоверной (ОР 1,50; 95% ДИ 0,88-2,58; p=0,14).

Таблица. Результаты многомерного регрессионного анализа

	Выживаемость без прогрессирования			Общая выживаемость		
	ОР	95% ДИ	p	ОР	95% ДИ	p
Схема назначения паклитаксела						
Еженедельно	1			1		
Каждые 3 нед	0,56	0,32-0,96	0,037	0,39	0,11-1,36	0,14
Функциональный статус						
0	1			1		
1-2	1,82	1,10-3,02	0,020	3,55	1,27-9,95	0,016
Адъювантная гормональная терапия						
Нет	1			1		
Да	2,03	1,28-3,21	0,003	2,64	1,04-6,70	0,040
Количество очагов метастазирования						
1-2	1			1		
≥3	2,07	1,28-3,36	0,003	5,25	2,10-13,13	<0,001
Экспрессия VEGFR1						
Низкая				1		
Высокая				7,59	1,97-29,25	0,003

В ходе многомерного регрессионного анализа (табл.) было установлено, что количество очагов метастазирования, функциональный статус и адъювантная гормонотерапия выступали независимыми предикторами как общей выживаемости, так и ВБП, а среди исследованных биомаркеров только VEGFR1 независимо ассоциировался с общей выживаемостью. Кроме того, значимым прогностическим фактором в отношении ВБП была схема лечения. Так, применение паклитаксела каждые 3 нед ассоциировалось со сниженным риском рецидива (ОР 0,56; 95% ДИ 0,32-0,96; p=0,037), а повышенный риск наблюдался у пациенток с худшим функциональным статусом (ОР 1,82; 95% ДИ 1,10-3,02; p=0,020), адъювантной гормонотерапией в анамнезе (ОР 1,28; 95% ДИ 1,28-3,21; p=0,003) и наличием ≥3 очагов метастазирования (ОР 2,07; 95% ДИ 1,28-3,56; p=0,003). Повышенный риск смерти имел место у больных с худшими функциональным статусом (ОР 3,55; 95% ДИ 1,27-9,95; p=0,016), адъювантной гормонотерапией в анамнезе (ОР 2,64; 95% ДИ 1,04-6,70; p=0,040) и наличием ≥3 очагов метастазирования (ОР 5,25; 95% ДИ 2,10-13,13; p<0,001).

Выводы

Таким образом, результаты исследования подтвердили безопасность и сопоставимую эффективность комбинированной терапии бевацизумабом и паклитакселом, назначаемым еженедельно или каждые 3 нед. Очевидно, что ангиогенные факторы VEGFR1 и VEGFR3 играют важную роль в росте опухоли, действуя через интракринные/аутокринные регуляторные механизмы. Одно- и многомерный статистический анализ показал прогностическую значимость экспрессии белка VEGFR1, а VEGFR3 ассоциировался с ответом на лечение. Кроме того, в настоящем исследовании впервые была продемонстрирована прогностическая значимость коэкспрессии различных VEGFR, в частности VEGFR1 и VEGFR3, в злокачественных клетках. Подтверждение этих результатов в более крупных исследованиях станет предпосылкой для повышения индивидуализации антиангиогенной терапии больных метастатическим РМЖ, а также послужит подтверждением гипотезы о том, что большей эффективности лечения можно достичь при воздействии не на какой-либо отдельный рецептор VEGF, а на их комбинацию. Особую значимость приобретают идентификация и верификация факторов, предиктивных в отношении эффективности бевацизумаба при метастатическом РМЖ, особенно после того как в декабре 2010 г. Управление по продуктам питания и лекарственным средствам США (FDA) объявило о том, что «предпримет первые шаги для исключения показания к применению бевацизумаба при метастатическом раке молочной железы».

Статья печатается в сокращении.
Список литературы находится в редакции.

Anticancer Research 2011; 31: 3007-3018

Перевел с англ. ***Алексей Терещенко***