

Leczenie bewacyzumabem: aktualny stan wiedzy

Margaret E.M. Van Meter, Edward S. Kim

Current Opinion in Oncology 2010, 22: 586-591.

CEL PRACY

Leki o działaniu ukierunkowanym na angiogenezę szybko włączono do schematów leczenia przeciwnowotworowego. Pierwszym lekiem z tej grupy zarejestrowanym przez Food and Drug Administration był bewacyzumab. Obecnie jest on zarejestrowany do leczenia chorych na pięć typów nowotworów złośliwych. W niniejszym artykule przedstawiono najnowsze dane dotyczące bewacyzumabu oraz populacji chorych, w której leczenie antyangiogenne może przynieść największą korzyść.

OSTATNIE ODKRYCIA

Potwierdzono wyniki wczesnych badań, na podstawie których zarejestrowano bewacyzumab do leczenia chorych na raka jelita grubego z przerzutami i niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami. Chociaż bewacyzumab stosowany w leczeniu adiuwantowym u chorych na raka jelita grubego nie skutkowało wydłużeniem czasu przeżycia bez objawów nowotworu, wyniki badań II fazy, w których lek stosowano neoadiuwantowo w raku jelita grubego i raku piersi, są obiecujące. Niewykluczone, że bewacyzumab odgrywa również rolę w leczeniu podtrzymującym chorych na raka jelita grubego i niedrobnokomórkowego raka płuca. Bewacyzumab jest też budzącym nadzieję lekiem u chorych na nawrotowe glejaki. Chociaż profil bezpieczeństwa bewacyzumabu nie zmienia się znacząco po skojarzeniu go z lekami cytotoksycznymi, synergistyczne hamowanie angiogenezy może zwiększać ryzyko działań niepożądanych związanych z leczeniem.

PODSUMOWANIE

Bewacyzumab jest skutecznym lekiem u chorych na wiele różnych nowotworów złośliwych, a jego działania niepożądane są dość przewidywalne. Poza dalszym analizowaniem roli bewacyzumabu w innych typach nowotworów przyszłe badania powinny się skupić na określeniu przydatności markerów biologicznych w aspekcie doboru metod leczenia u indywidualnych chorych.

SŁOWA KLUCZOWE

inhibitory angiogenezy, bewacyzumab, markery biologiczne, czynnik wzrostu śródbłonna naczyń

Dr Van Meter,

Department of Thoracic/Head
and Neck Medical Oncology,
University of Texas
M D Anderson Cancer Center,
Houston, Teksas,
Stany Zjednoczone.

Dr Kim,

Department of Thoracic/Head
and Neck Medical Oncology,
University of Texas
M D Anderson Cancer Center,
Houston, Teksas,
Stany Zjednoczone.

Adres do korespondencji:

Dr Edward S. Kim, MD, Chief,
Section of Head and Neck Medical
Oncology, Director,
Clinical Research Operations,
Department of Thoracic/Head
and Neck Medical Oncology,
University of Texas
M D Anderson Cancer Center,
Houston, TX 77030, USA

WPROWADZENIE

Przyjmuje się, że jedną z sześciu najważniejszych cech nowotworów złośliwych jest systematyczne tworzenie patologicznej sieci naczyń krwionośnych.¹ Z tego powodu, hamowanie angiogenezy w obrębie nowotworu stało się przedmiotem intensywnych badań klinicznych prowadzonych od wielu lat.^{2,3} Bewacyzumab (Avastin, Genentech, South San Francisco, Kalifornia, USA), humanizowane przeciwciało monoklonalne ukierunkowane przeciw czynnikowi wzrostu śródbłonna naczyń (vascular endothelial growth factor, VEGF), był pierwszym lekiem przeciwanngiogenym zarejestrowanym przez Food and Drug Administration (FDA) w Stanach Zjednoczonych. Od czasu pierwszej rejestracji w 2004 r., w której lek zarejestrowano do leczenia chorych na raka jelita grubego z przerzutami (metastatic CRC, mCRC), akceptowane wskazania do stosowania bewacyzumabu rozszerzono na cztery kolejne nowotwory złośliwe. Podjęto również bardzo wiele badań oceniających bezpieczeństwo i skuteczność bewacyzumabu w leczeniu chorych na inne nowotwory oraz w różnych schematach leczenia skojarzonego. Wyniki badań były rozbieżne, niektóre okazały się zachęcające, podczas gdy inne rozczarowały. Celem niniejszego artykułu jest przedstawienie niektórych najbardziej frapujących i wpływających na praktykę kliniczną doniesień opublikowanych od stycznia 2009 r. do czerwca 2010 r. Opublikowano wprawdzie również inne prace dotyczące wybiórczo stosowania bewacyzumabu w poszczególnych typach nowotworów, autorzy mają jednak nadzieję, że łączne przedstawienie osiągnięć w wielu dziedzinach będzie skutkować szerszym spojrzeniem na obecne znaczenie bewacyzumabu w leczeniu onkologicznym.

RAK JELITA GRUBEGO

W 2004 r. zarejestrowano bewacyzumab do leczenia pierwszej linii chorych na mCRC w połączeniu ze schematem chemioterapii opartej na 5-fluorouracylu (5-FU). Zakres rejestracji poszerzono następnie o możliwość stosowania leku w drugiej linii leczenia. Od tego czasu podjęto intensywne badania mające na celu określenie roli bewacyzumabu w różnych schematach kojarzenia z chemioterapią w leczeniu chorych na raka jelita grubego we wczesnym stopniu zaawansowania. Ważne jest również wskazanie markerów biologicznych wpływających na prawdopodobieństwo odpowiedzi terapeutycznej i wystąpienia oporności na działanie bewacyzumabu w tej populacji chorych.

Na wniosek europejskich instytucji nadzorujących przeprowadzono badanie IV fazy, w którym bewacyzumab skojarzony z podawanymi we wlewie kroplowym 5-FU, leukoworyną i irynotekaniem (FOLFIRI) stosowano w pierwszej linii leczenia w grupie 209 chorych na mCRC.⁴ W porównaniu do oryginalnego schematu, w którym bewacyzumab dodano do 5-FU, leukoworyny

i irynotekanu (IFL) podawanych we wstrzyknięciu dożylnym (bolus),⁵ skojarzenie leku ze schematem FOLFIRI pozwoliło na uzyskanie podobnej mediany czasu przeżycia bez progresji nowotworu (progression-free survival, PFS) (11,1 miesiąca) oraz nieznacznie większego całkowitego odsetka odpowiedzi (overall response rate, ORR) (53,1%), a także nieco dłuższej mediany czasu przeżycia całkowitego (overall survival, OS) (22,2 miesiąca). W mniejszym badaniu II fazy, podczas którego program FOLFIRI z bewacyzumabem zastosowano u 43 chorych, mediana czasu PFS wyniosła 12,8 miesiąca, RR 65%, a mediana czasu OS 31,3 miesiąca.^{6*} Podczas analiz porównawczych w badaniach II fazy oznaczano stężenia cytokin i czynników angiogennych wyjściowo, a następnie w trakcie leczenia. Przed rozpoznaniem progresji nowotworu wykrywano zwiększone stężenia niektórych cytokin proangiogennych, które następnie stały się przedmiotem kolejnego badania.

W łącznej analizie czterech randomizowanych badań II i III fazy oceniano właściwe stosowanie bewacyzumabu u chorych na mCRC będących w podeszłym wieku.^{7*} W badaniach tych uczestniczyło ponad 3000 chorych w stopniu sprawności według ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) wynoszącym 0-1, wśród których 1142 było w wieku wynoszącym co najmniej 65 lat. Dodanie bewacyzumabu do chemioterapii skutkowało poprawą PFS w porównaniu do grup kontrolnych. Odrębna analiza przeprowadzona w podgrupie chorych w wieku powyżej 65 lat również wykazała korzystny, choć nieznacznie mniejszy wpływ bewacyzumabu na przeżycie, z ilorazem zagrożeń wynoszącym 0,85 (95% przedział ufności [PU] 0,74-0,97). Jedynym znaczącym działaniem niepożądanym bewacyzumabu obserwowanym częściej wśród chorych w podeszłym wieku były epizody zakrzepowo-zatorowe w świetle tętnic. Uznano zatem, że dodanie bewacyzumabu poprawia skuteczność leczenia również w populacji chorych w podeszłym wieku. Muszą oni jednak być właściwie dobrani do leczenia, z uwzględnieniem stopnia sprawności i chorób współistniejących.

Mimo wykazanej skuteczności bewacyzumabu u chorych na mCRC nie udało się uzyskać podobnych wyników po zastosowaniu go w leczeniu adiuwantowym. Chociaż wstępne wyniki dużego randomizowanego badania National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) C-08 wykazały, że bewacyzumab jest dobrze tolerowany w skojarzeniu z podawanym we wlewie kroplowym schematem złożonym z 5-FU, leukoworyny i oksaliplatyny (FOLFOX) 6,⁸ nie stwierdzono związanego z jego stosowaniem wydłużenia czasu przeżycia bez objawów nowotworu (disease-free survival, DFS). Te wczesne wyniki przedstawiono podczas sesji plenarnej kongresu American Society of Clinical Oncology w 2009 r. Trzyletnie DFS wyniosło 77,4% w ramieniu bewacyzumabu i FOLFOX6 w porównaniu do 75,5% u chorych otrzymujących wyłącznie FOLFOX6 ($p=0,15$).^{9*} Na podstawie spostrzeżenia, zgodnie z którym w ciągu pierwszego roku aktywnego leczenia bewacyzumabem DFS uległo

poprawie, niektórzy autorzy uznali, że podawanie leku może odgrywać rolę w leczeniu podtrzymującym, choć formalnie nie analizowano tego zagadnienia.

Ocena skuteczności bewacyzumabu w neoadiuwantowym leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego raka odbytnicy przyniosła obiecujące wyniki. W badaniu II fazy przeprowadzonym z udziałem 25 chorych na raka odbytnicy w stopniu zaawansowania T3N0 lub T3N1 bewacyzumab stosowano w trzech dawkach w połączeniu z neoadiuwantowym napromienianiem i kapecytabiną, po czym wykonywano resekcję nowotworu.¹⁰ U wszystkich operowanych uzyskano ujemny margines chirurgiczny (R0), a u 72% udało się zachować mięśnie zwieracze odbytu. U 32% chorych stwierdzono całkowitą odpowiedź patologiczną (pathologic complete response, pCR), a u 84% redukcję stopnia zaawansowania guza pierwotnego w następstwie zmniejszenia jego masy, obniżenie stopnia zaawansowania zmian przerzutowych w węzłach chłonnych lub oba te zjawiska. W okresie okołoperacyjnym obserwowano dość duży odsetek powikłań związanych z gojeniem się rany (52%), zwłaszcza wśród chorych poddanych resekcji brzuszno-kroczonej. Natomiast w innym przeprowadzonym niedawno badaniu nie obserwowano problemów z gojeniem rany.¹¹ Było to badanie I/II fazy, w którym 32 chorych na raka gruczołowego odbytnicy w stopniu zaawansowania T3 lub T4 leczono neoadiuwantowo bewacyzumabem, napromienianiem i 5-FU podawanym w ciągłym wlewie, po czym chirurgicznie usuwano guz. Takie postępowanie pozwoliło na wykonanie resekcji R0 u 94% chorych i uzyskanie pCR u 15,6%. Spektakularnym wynikiem było zapewnienie 5-letniego wyleczenia miejscowego i OS u 100% leczonych. Ponadto w ramach omawianego doświadczenia przeprowadzono analizę markerów biologicznych, dzięki której wyłoniono kilka czynników występujących wyjściowo i po leczeniu, które mogą w przyszłości ułatwić właściwy dobór chorych do podawania bewacyzumabu w schematach neoadiuwantowego leczenia w raku odbytnicy.

RAK PŁUCA

Bewacyzumab w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksem zarejestrowano do leczenia pierwszej linii u chorych na nieresekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca (nonsmall cell lung cancer, NSCLC) o utkaniu innym niż rak płaskonabłonkowy. Opublikowane w ostatnim roku wyniki nowych badań dostarczyły dowodów potwierdzających zasadność stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z innymi lekami i w innych schematach terapeutycznych. Istnieją też przesłanki sugerujące możliwość korzystnego wpływu bewacyzumabu u chorych na drobnokomórkowego raka płuca (small cell lung cancer, SCLC).

W badaniu Avastin in Lung ponad 1000 chorych na zaawansowanego NSCLC o utkaniu patomorfologicznym innym niż rak płaskonabłonkowy przydzielono losowo do grup otrzymujących sześć kursów chemioterapii złożo-

nej z cisplatyny i gemcytabiny w skojarzeniu z bewacyzumabem lub placebo, po czym stosowano leczenie podtrzymujące bewacyzumabem lub podawano placebo do czasu rozpoznania progresji nowotworu.¹² W grupie otrzymujących bewacyzumab stwierdzono poprawę PFS, co było głównym punktem końcowym badania (6,7 i 6,5 miesiąca odpowiednio w grupach większej i mniejszej dawki bewacyzumabu oraz 6,1 miesiąca w grupie placebo). U chorych leczonych bewacyzumabem obserwowano też większy odsetek obiektywnych RR i wydłużenie mediany czasu trwania odpowiedzi terapeutycznej. Nie wykazano natomiast znamiennej statystycznie różnicy w zakresie OS. Choć moc tego badania była zbyt mała, by wiarygodnie porównywać aktywność większej i mniejszej dawki bewacyzumabu (odpowiednio 15 mg/kg i 7,5 mg/kg), analiza podgrup sugerowała podobne bezpieczeństwo i skuteczność.

U chorych na zaawansowanego NSCLC badano też wpływ leczenia podtrzymującego bewacyzumabem w połączeniu z erlotynibem i pemetreksedem. Podczas badania III fazy ATLAS porównywano skuteczność podawania bewacyzumabu wraz z erlotynibem oraz wyłącznie bewacyzumabu u chorych, którzy zakończyli chemioterapię pierwszej linii z bewacyzumabem.¹³ Badanie zakończono przedwcześnie, ponieważ czas PFS, będący głównym punktem końcowym, wyniósł 4,8 miesiąca w ramieniu leczenia skojarzonego i 3,7 miesiąca u chorych otrzymujących wyłącznie bewacyzumab ($p=0,0012$). Nie stwierdzono znamienych różnic w zakresie OS. W kolejnym badaniu II fazy 51 chorych otrzymywało leczenie podtrzymujące złożone z bewacyzumabu i pemetreksedu po zakończeniu chemioterapii z karboplatiną, pemetreksedem i bewacyzumabem. Uzyskano obiecujące wyniki. Mediany czasu PFS i OS wyniosły odpowiednio 7,8 i 14,1 miesiąca, a profil toksyczności był korzystny.¹⁴

Zainteresowanie wzbudza również stosowanie bewacyzumabu u chorych na SCLC. Podczas badania ECOG, przeprowadzonego z udziałem 63 chorych na zaawansowanego SCLC, bewacyzumab podawano w skojarzeniu z czterema kursami cisplatyny i etopozydu, po czym kontynuowano podtrzymujące stosowanie leku przez rok.¹⁵ Mediana czasu PFS wyniosła 4,7 miesiąca, mediana czasu OS 10,9 miesiąca, a odsetek rocznego OS 38,1%. Schemat leczenia skojarzonego okazał się skuteczniejszy w porównaniu do wyników chemioterapii ograniczonej do etopozydu i cisplatyny, obserwowanych we wcześniejszych badaniach. Dodatkowe działania niepożądane związane z podawaniem bewacyzumabu (krwawienie 3 stopnia, niedokrwienie i zmiany zakrzepowo-zatorowe) wymagają starannego monitorowania chorych.

RAK PIERSI

FDA w 2008 r. zarejestrowała bewacyzumab w skojarzeniu z paklitaksem do leczenia pierwszej linii u chorych na HER2 ujemnego raka piersi z przerzutami, a ostatnio organizacje nadzorujące ponownie przeanalizowały

to stanowisko. Początkową zgodę na rejestrację oparto na wynikach otwartego randomizowanego wieloośrodkowego badania III fazy E2100, porównującego skuteczność monoterapii paklitaksellem z leczeniem skojarzonym złożonym z paklitakselu i bewacyzumabu u chorych na raka piersi z przerzutami, które wcześniej nie otrzymywały chemioterapii.¹⁶ W ramieniu leczenia skojarzonego obserwowano znamienne wydłużenie czasu PFS (11,8 vs 5,9 miesiąca, iloraz zagrożeń progresją nowotworu 0,60, $p < 0,001$), co uznano za wystarczające do rejestracji leku. Ponieważ jednak projekt badania zakładał jego otwarty charakter, a u około 25% włączonych chorych zmiany nowotworowe nie były mierzalne, uznano za konieczne przeprowadzenie niezależnej analizy uzyskanych wyników. Wyniki tej zaślepionej niezależnej analizy uwzględniające zarówno dane kliniczne, jak i badania obrazowe przedstawiono w końcu 2009 r., potwierdzając wstępne obserwacje.¹⁷

W przeprowadzonym niedawno badaniu II fazy stwierdzono również aktywność bewacyzumabu podawanego w skojarzeniu z docetakselem i kapecytabiną.¹⁸ Chore na raka piersi z przerzutami, dotychczas nieleczone systemowo z tego powodu, otrzymywały bewacyzumab w dawce 15 mg/kg w dniu 1 wraz z docetakselem w dawce 75 mg/m² w dniu 1 i kapecytabiną w dawce 825 mg/m² dwa razy na dobę w dniach 1-14. Toksyczność o nasileniu co najmniej 3 stopnia wystąpiła u 98% chorych i najczęściej była to neutropenia. Działania niepożądane spowodowały przerwanie leczenia u 22% chorych. Osiągnięcie PR i CR potwierdzono u 49% chorych, a mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 11,8 miesiąca. Mediana czasu PFS wyniosła 11,1 miesiąca. Przedstawiany program wydaje się wprawdzie aktywny, ale nasilenie działań niepożądanych może ograniczyć możliwości jego stosowania.

Coraz większe zainteresowanie budzi wykorzystanie bewacyzumabu w leczeniu chorych na raka piersi we wczesnym stopniu zaawansowania. W badaniu II fazy oceniającym aktywność bewacyzumabu, kapecytabiny i docetakselu w leczeniu neoadiuwantowym uzyskano zachęcające wyniki.¹⁹ W tym niewielkim badaniu uczestniczyło 18 chorych na HER2 ujemnego raka piersi w stopniu zaawansowania T2-4. Obiektywną odpowiedź terapeutyczną uzyskano u 72% chorych, a pCR u 22%. U wszystkich czterech chorych, u których obserwowano pCR, rak nie wykazywał ekspresji receptorów hormonalnych. Co ważne, wśród leczonych nie stwierdzono powikłań chirurgicznych, a zastosowany schemat leczenia był tolerowany lepiej niż to opisywano w doniesieniach opublikowanych wcześniej.

GLEJAK WIELOPOSTACIOWY

Wśród opublikowanych w analizowanym okresie doniesień dotyczących stosowania bewacyzumabu u chorych na złośliwe glejaki najważniejsze są wyniki dwóch badań II fazy, podczas których bewacyzumab podawano

w monoterapii lub łącznie z irynotekaniem w przypadku nawrotów glejaka wielopostaciowego.^{20,21} Artykuły te wzbudziły w środowisku medycznym zarówno entuzjazm, jak i kontrowersje. Ostatecznie w maju 2009 r. na podstawie przedstawionych wyników bewacyzumab został zarejestrowany przez FDA do leczenia chorych na nawrotowe glejaki wielopostaciowe.

Do pierwszego badania włączono 48 chorych, u których po pierwotnym leczeniu złożonym z napromieniania skojarzonego z temozolomidem nastąpił nawrót nowotworu.²⁰ Około połowę z nich leczono wcześniej z powodu nawrotu co najmniej trzema metodami. U wszystkich chorych stosowano bewacyzumab w dawce 10 mg/kg co 2 tygodnie, a w przypadku stwierdzenia progresji nowotworu włączano dodatkowo irynotekan. Głównym punktem końcowym badania było PFS po pół roku, które wyniosło 29% (95% PU 18-48%) i było korzystniejsze w porównaniu do grup historycznych, w których odsetek PFS po 6 miesiącach wynosił 9%.^{22,23} Drugorzędowym punktem końcowym była odpowiedź w badaniach obrazowych, której odsetki wyniosły 35% na podstawie obecnie obowiązujących kryteriów Macdonalda, uwzględniających pomiary liniowe, oraz 71% na podstawie kryteriów Levina, oceniających bardziej subiektywnie zasięg nowotworu, obrzęk oraz efekt masy.

Drugim z doświadczeń było wieloośrodkowe badanie II fazy przeprowadzone z udziałem 167 chorych z pierwszym lub drugim nawrotem glejaka wielopostaciowego. Przydzielono ich losowo do grupy leczonej bewacyzumabem i irynotekaniem lub do grupy otrzymującej wyłącznie bewacyzumab.²¹ Głównymi punktami końcowymi były PFS i całkowita odpowiedź po pół roku. Mimo randomizacji projekt badania zakładał porównanie obu grup nie między sobą, lecz z historycznymi grupami kontrolnymi. Po pół roku odsetek PFS wyniósł 42,6% w grupie monoterapii bewacyzumabem i 50,3% w ramieniu leczenia skojarzonego, co oznaczało znamienne poprawę w porównaniu z odsetkiem PFS wynoszącym 15% obserwowanym w grupach historycznych otrzymujących chemioterapię ratującą lub wyłącznie irynotekan. Mediana czasu PFS wyniosła 4,2 miesiąca w grupie monoterapii bewacyzumabem i 5,6 miesiąca w grupie bewacyzumabu z irynotekaniem, zaś mediana czasu OS odpowiednio 9,2 i 8,7 miesiąca. Retrospektywna analiza 50 chorych z pierwszym lub drugim nawrotem glejaka leczonych wyłącznie bewacyzumabem wykazała, że odsetek PFS po pół roku wyniósł 42%, a mediana czasu OS 8,5 miesiąca.²⁴

Chociaż większość badań prowadzonych ostatnio dotyczyła oceny skuteczności bewacyzumabu stosowanego wyłącznie lub wraz z irynotekaniem, w prospektywnym badaniu poddano analizie przydatność schematu złożonego z bewacyzumabu w skojarzeniu z etopozydem podawanym codziennie doustnie. Uczestniczyło w nim 59 chorych na glejaka wielopostaciowego lub gwiaździaka anaplastycznego w 3 stopniu złośliwości.²⁵ W leczonej wcześniej różnymi metodami populacji chorych na glejaka wielopostaciowego zastosowanie bewacyzumabu skutkowało

podobnym odsetkiem PFS po pół roku (44,4%) oraz wydłużeniem mediany czasu OS (46,4 tygodnia) w porównaniu z wynikami przedstawionych powyżej badań oceniających skuteczność bewacyzumabu i irynotekanu.^{20,21} Jest to jedno z zaledwie kilku doniesień oceniających skuteczność bewacyzumabu u chorych na glejaka w 3 stopniu złośliwości (gwiaździaka anaplastycznego). Stwierdzono, że odsetek półrocznego PFS w tych przypadkach wyniósł 41%, zaś mediana czasu OS 63,1 tygodnia.

RAK NERKOWOKOMÓRKOWY

Bewacyzumab zarejestrowano do leczenia chorych na raka nerkowokomórkowego z przerzutami (metastatic renal cell carcinoma, mRCC) przed kilkoma laty, gdy w dwóch dużych, międzynarodowych badaniach III fazy^{26,27} wykazano znamienne poprawę PFS po zastosowaniu leku w pierwszej linii postępowania w skojarzeniu z interferonem α (IFN- α). Ostatnio przedstawiono ostateczne wyniki dotyczące OS uzyskane w tych badaniach,^{28,29} a także nowe obszary doświadczeń, w tym zastosowanie bewacyzumabu przed operacją lub w skojarzeniu z innymi lekami o ukierunkowanym działaniu.

FDA oraz European Medicines Agency zarejestrowały bewacyzumab w skojarzeniu z IFN na podstawie wyników dotyczących PFS, pochodzących z dwóch dużych badań III fazy. Początkowo zaprojektowano je w celu porównania skuteczności skojarzenia bewacyzumabu z IFN oraz monoterapii IFN, a głównym punktem końcowym było OS. Badanie AVOREN skorygowano, nadając mu formę otwartą, i wdrożono opcję krzyżowania grup, gdy zaplanowana wcześniej analiza PFS ujawniła wyraźną korzyść wynikającą z leczenia bewacyzumabem i IFN (10,2 vs 5,4 miesiąca, iloraz zagrożeń 0,63, $p=0,0001$), a także poprawę odsetka ORR (31 vs 13%, $p=0,0001$).²⁶ Dane pochodzące z badania Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 90206 potwierdziły większą skuteczność bewacyzumabu w połączeniu z IFN (PFS 8,5 vs 5,2 miesiąca, iloraz zagrożeń 0,72, $p < 0,0001$ i ORR 25,5 vs 13,1%, $p < 0,0001$).²⁷ Końcowa analiza OS obserwowanego w obu badaniach wykazała nieznamienne tendencję do poprawy OS. W badaniu AVOREN mediana czasu OS wyniosła 23,3 w porównaniu do 21,3 miesiąca w grupie kontrolnej (po dostosowaniu do stratyfikacji iloraz zagrożeń 0,86, $p=0,1291$), a w badaniu CALGB odpowiednio 18,3 vs 17,4 miesiąca (dostosowany iloraz zagrożeń 0,86, $p=0,069$).^{28,29} Brak znamiennego wpływu na przeżycie wynikał głównie ze stosowania po zakończeniu badania dalszych rzutów leczenia, w tym głównie inhibitorów kinazy tyrozynowej, sunitynibu i sorafenibu.

Trwa ocena przydatności bewacyzumabu w skojarzeniu z lekami zarejestrowanymi do leczenia chorych na mRCC ukierunkowanymi na szlaki sygnałowe związane z VEGF oraz celem rapamycyny u ssaków. Do badania II fazy, w którym zastosowano bewacyzumab i ewerolimus, włączono zarówno chorych z progresją nowotworu podczas leczenia sunitynibem lub sorafenibem,

jak i tych, którzy nie otrzymywali dotąd leków o ukierunkowanym działaniu.³⁰ Mediana czasu PFS wyniosła 9,1 miesiąca w grupie wcześniej nieleczonej i 7,1 miesiąca w grupie chorych otrzymujących uprzednio leczenie ukierunkowane molekularnie. Mediana czasu OS wyniosła odpowiednio 21,3 i 14,5 miesiąca. Choć u większości chorych pomiary masy nowotworu wykazały jej wyraźne zmniejszenie, nie wiadomo dotąd, czy leczenie skojarzone jest korzystniejsze od wyłącznego podawania bewacyzumabu, ponieważ skutkuje nasileniem toksyczności i zwiększa częstość występowania białkomoczu 3 lub 4 stopnia.

Nasilone działania niepożądane obserwowano również w badaniu I fazy, podczas którego u chorych na mRCC kojarzono bewacyzumab z sunitynibem, niezależnie od utkania histopatologicznego nowotworu. Uczestnicy badania wcześniej nie otrzymywali żadnego z tych leków.³¹ Wśród leczonych stwierdzono znaczące odsetki takich działań niepożądanych 3 lub 4 stopnia, jak nadciśnienie tętnicze (60%), białkomocz (36%) oraz małopłytkowość (24%). Innymi, rzadziej obserwowanymi poważnymi działaniami niepożądanymi związanymi ze skojarzeniem tych leków były mikroangiopatyca niedokrwiistość hemolityczna oraz odwracalny zespół leukoencefalopatii. Zaburzenia tego typu pojawiały się po podaniu największych analizowanych dawek leków. We wcześniejszym odrębnym badaniu I fazy oceniającym skuteczność kojarzenia bewacyzumabu i sunitynibu nie obserwowano wprawdzie klinicznych objawów mikroangiopatii,³² ale spośród pięciu uczestniczących w nim chorych na mRCC u trzech stwierdzono laboratoryjne cechy mikroangiopatii zakrzepowej.³³ Nie określono wprawdzie dokładnego mechanizmu, w którym skojarzenie inhibitorów VEGF przyczynia się do rozwoju mikroangiopatii, ale u chorych na mRCC jednoczesne leczenie bewacyzumabem i sunitynibem nie będzie rekomendowane. W dotychczasowych badaniach wykazano aktywność bewacyzumabu u chorych na mRCC, natomiast kojarzenie go z innymi lekami i sekwencje podawania wymagają wyjaśnienia w dalszych doświadczeniach.

ROZWÓJ NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO I SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA

W wielu omówionych wyżej badaniach klinicznych jednym z obszarów zainteresowania było poszukiwanie molekularnych markerów biologicznych przepowiadających odpowiedź terapeutyczną. Oceniano również znaczenie rozwoju wtórnego do leczenia nadciśnienia tętniczego jako czynnika związanego z odpowiedzią terapeutyczną, a uzyskane wyniki były rozbieżne. W jednym z najbardziej godnych uwagi, dużym badaniu III fazy ECOG 4599, analizowano rozwój nadciśnienia tętniczego u chorych na NSCLC leczonych karboplatiną, paklitaksellem i bewacyzumabem.³⁴ Mediana czasu OS wyniosła 15,9 miesiąca u chorych ze znacznym podwyższeniem wartości ciśnienia tętniczego krwi w porównaniu

do 11,5 miesiąca u chorych, u których takiego zjawiska nie obserwowano. Wydłużenie median czasu PFS i OS obserwowano również wśród chorych uczestniczących w badaniu III fazy CALGB 90206, u których po leczeniu bewacyzumabem odnotowano podwyższenie wartości ciśnienia tętniczego. Otrzymywali oni bewacyzumab w skojarzeniu z IFN- α z powodu mRCC.²⁹

PROFIL BEZPIECZEŃSTWA

W przytaczanych doniesieniach nie stwierdzono istotnych różnic w występowaniu najczęstszych działań niepożądanych bewacyzumabu, takich jak nadciśnienie tętnicze, krwawienie, białkomocz, perforacja ściany jelita lub zaburzenia krzepowo-zatorowe. Pojawia się coraz więcej dowodów świadczących, że bewacyzumab można stosować u chorych leczonych z powodu przerzutów do mózgu, nie zwiększając przy tym wyraźnie ryzyka krwotoku wewnątrzczaszkowego.

PODSUMOWANIE

Coraz więcej zgromadzonych dowodów przemawia za tym, że bewacyzumab jest aktywnym lekiem o działaniu przeciwingiennym, skutecznym w leczeniu chorych na różne nowotwory złośliwe. Rozwiano niektóre z obaw, jakie pojawiły się w początkowym okresie stosowania bewacyzumabu. Przedstawione w niniejszym artykule dane świadczą, że lek można bezpiecznie podawać chorym leczonym z powodu przerzutów do mózgu, chorym w podeszłym wieku oraz wszystkim chorym przed planowaną operacją. Profil działań niepożądanych bewacyzumabu ko-

jarzonego z większością schematów chemioterapii wydaje się dość przewidywalny, ale podawanie go łącznie z innymi lekami o działaniu ukierunkowanym, dla których punktem uchwytu jest VEGF, wymaga przeprowadzenia dalszych badań.

Ważnymi, nierozstrzygniętymi dotąd zagadnieniami są metody oceny skuteczności leczenia bewacyzumabem. Poprawa PFS odgrywa wprawdzie istotną rolę, ale tylko w kilku badaniach stwierdzono korzystny wpływ leczenia bewacyzumabem na OS. Przyczyną jest prawdopodobnie szeroka dostępność leków stosowanych po zakończeniu badania. Chociaż rejestrację bewacyzumabu przyspieszono po wykazaniu korzystnego wpływu leku na PFS, obecnie FDA ponownie analizuje jej zasadność. Trwają też prace mające na celu określenie i uwiarygodnienie przydatności nowych punktów końcowych kolejnych badań oraz wskazywanie molekularnych i klinicznych markerów przewidujących odpowiedź terapeutyczną. Wprowadzenie leków o działaniu biologicznym do praktyki klinicznej wydaje się zadaniem ważnym, ale trudnym. Konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań uwzględniających markery biologiczne, np. takie, jak stosowane w badaniu BATTLE (Biomarker-Integrated Approaches of Targeted Therapy for Lung Cancer Elimination).³⁶ Uzyskane wyniki mogą przyspieszyć wykorzystanie leków oraz markerów biologicznych w leczeniu chorych

Tłumaczenie oryginalnej angielskiej wersji artykułu z *Current Opinion in Oncology*, November 2010; 22 (6): 586-591, wydawanego przez Lippincott Williams & Wilkins. Lippincott Williams & Wilkins nie ponosi odpowiedzialności za błędy powstałe w wyniku tłumaczenia ani nie popiera i nie poleca jakichkolwiek produktów, usług lub urządzeń.

PIŚMIENICTWO

- szczególnie interesujące
- wyjątkowo interesujące

- Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000;100:57-70.
- Ferrara N, Kerbel RS. Angiogenesis as a therapeutic target. *Nature* 2005;438:967-974.
- Kerbel RS. Tumor angiogenesis. *N Engl J Med* 2008; 358:2039-2049.
- Sobrero A, Ackland S, Clarke S, et al. Phase IV study of bevacizumab in combination with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) in first-line metastatic colorectal cancer. *Oncology* 2009; 77:113-119.
- Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350:2335-2342.
- Kopetz S, Hoff PM, Morris JS, et al. Phase II trial of infusional fluorouracil, irinotecan, and bevacizumab for metastatic colorectal cancer: efficacy and circulating angiogenic biomarkers associated with therapeutic resistance. *J Clin Oncol* 2009;28:453-459.

- Uzyskano korzystne wyniki leczenia chorych na mCRC połączeniem schematu FOLFIRI z bewacyzumabem. Określono też cytokiny i czynniki angiogenne zmienione pod wpływem leczenia bewacyzumabem i mogące zwiastować progresję nowotworu. Jeśli wyniki te znajdą potwierdzenie w kolejnych badaniach prospektywnych, mogą ułatwić zrozumienie powstawania oporności na inhibitory angiogenezy oraz wskazać chorych, którzy najprawdopodobniej odniosą korzyść dzięki leczeniu bewacyzumabem.
- 7 Cassidy J, Saltz LB, Giantonio BJ, et al. Effect of bevacizumab in older patients with metastatic colorectal cancer: pooled analysis of four randomized studies. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010;136:737-743.
- Zbiorcza analiza uczestników czterech randomizowanych badań, podczas których chorych na mCRC leczono bewacyzumabem z chemioterapią. Udowodniono skuteczność bewacyzumabu i tylko nieznacznie większą toksyczność w leczeniu chorych powyżej 65 r.ż., będących w dobrym stopniu sprawności. Stało się to podstawą do włączania takich chorych do dalszych badań z użyciem bewacyzumabu, dotychczas bowiem zbyt często byli oni pomijani.

- 8 Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, et al. Initial safety report of NSABP C-08: a randomized phase III study of modified FOLFOX6 with or without bevacizumab for the adjuvant treatment of patients with stage II or III colon cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:3385-3390.
- 9 Wolmark N, Yothers G, O'Connell MJ, et al. A phase III trial comparing mFOLFOX6 to mFOLFOX6 plus bevacizumab in stage II or III carcinoma of the colon: results of NSABP protocol C-08. *J Clin Oncol* 2009;27:188.
- Duże badanie przeprowadzone z użyciem zmodyfikowanego schematu FOLFOX6 stosowanego wyłącznie lub w skojarzeniu z bewacyzumabem w adiuwantowym leczeniu chorych na raka jelita grubego. Dodanie bewacyzumabu nie wpłynęło korzystnie na DFS. Nie wykluczono natomiast przydatności leku w leczeniu podtrzymującym. Strategia ta jest wykorzystywana u chorych na raka płuca.
- 10 Crane CH, Eng C, Feig BW, et al. Phase II trial of neoadjuvant bevacizumab, capecitabine, and radiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:824-830.
- Badanie II fazy przeprowadzone z udziałem chorych na miejscowo zaawansowanego raka odbytnicy. Skojarzenie bewacyzumabu z chemioterapią neoadiuwantową

- pozwolilo na uzyskanie wynikow zblizonych do obserwowanych w historycznych grupach kontrolnych. Rowniez ten schemat leczenia moze uposlodzacz gojenie rany pooperacyjnej. Badanie dostarcza nowych informacji o neoadiuwantowym wykorzystywaniu bewacyzumabu u chorych na raka odbytnicy, co moze miec wplyw na zastosowanie go w leczeniu poprzedzajacym operacje wykonywane z powodu innych nowotworow zlosliwych.
- 11 Willett CG, Duda DG, di Tomaso E, et al. Efficacy, safety, and biomarkers of neoadjuvant bewacyzumab, radiation therapy, and fluorouracil in rectal cancer: a multidisciplinary phase II study. *J Clin Oncol* 2009; 27:3020–3026.
- 12 Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bewacyzumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol* 2009; 27:1227–1234.
- 13 Miller VA, O'Connor P, Soh C, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IIIb trial (ATLAS) comparing bewacyzumab (B) therapy with or without erlotinib (E) after completion of chemotherapy with B for first-line treatment of locally advanced, recurrent, or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2009;27:18s.
- 14 Patel JD, Hensing TA, Rademaker A, et al. Phase II study of pemetrexed and carboplatin plus bewacyzumab with maintenance pemetrexed and bewacyzumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:3284–3289.
- 15 Horn L, Dahlberg SE, Sandler AB, et al. Phase II study of cisplatin plus etoposide and bewacyzumab for previously untreated, extensive-stage small-cell lung cancer: Eastern Cooperative Oncology Group study E3501. *J Clin Oncol* 2009;27:6006–6011.
- Badanie II fazy wykazujace korzystny wplyw na PFS i OS dodania bewacyzumabu do standardowego leczenia stosowanego u chorych na SCLC. Wyniki wymagaja wprawdzie potwierdzenia w dalszych badaniach, moga jednak sugerowac mozliwosc znacznego postepu w zakresie leczenia tej grupy chorych, w ktorej inne opcje postepowania sa ograniczone.
- 16 Miller K, Wang M, Gralow J, et al. Paclitaxel plus bewacyzumab *versus* paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007;357:2666–2676.
- 17 Gray R, Bhattacharya S, Bowden C, et al. Independent review of E2100: a phase III trial of bewacyzumab plus paclitaxel *versus* paclitaxel in women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:4966–4972.
- 18 Perez EA, Hillman DW, Dentchev T, et al. North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) N0432: phase II trial of docetaxel with capecitabine and bewacyzumab as first-line chemotherapy for patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2010; 21:269–274.
- 19 Greil R, Moik M, Reitsamer R, et al. Neoadjuvant bewacyzumab, docetaxel and capecitabine combination therapy for HER2/neu-negative invasive breast cancer: efficacy and safety in a phase II pilot study. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:1048–1054.
- 20 Kreisl TN, Kim L, Moore K, et al. Phase II trial of single-agent bewacyzumab followed by bewacyzumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009;27:740–745.
- W grupie chorych z nawrotem glejaka wielopostaciowego, wzczesniej intensywnie leczonych, wykazano korzystny wplyw monoterapii bewacyzumabem na PFS. Przedstawiono rowniez obecne trudnosci w wykorzystywaniu standardowych kryteriow odpowiedzi do oceny skutecznosci dzialania inhibitorow angiogenezy.
- 21 Friedman HS, Prados MD, Wen PY, et al. Bewacyzumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009;27:4733–4740.
- Uzyskano dodatkowe dowody uzasadniajace stosowanie bewacyzumabu w monoterapii lub wraz z irynotekaniem u chorych na nawrotowe glejaki. Wskazano tez na koniecznosc przeprowadzenia dalszych badan majacych na celu ustalenie optymalnej sekwencji leczenia i optymalnego kojarzenia lekow.
- 22 Ballman KV, Buckner JC, Brown PD, et al. The relationship between six-month progression-free survival and 12-month overall survival end points for phase II trials in patients with glioblastoma multiforme. *Neuro Oncol* 2007;9:29–38.
- 23 Lamborn KR, Yung WK, Chang SM, et al. Progression-free survival: an important end point in evaluating therapy for recurrent high-grade gliomas. *Neuro Oncol* 2008; 10:162–170.
- 24 Chamberlain MC, Johnston SK. Salvage therapy with single agent bewacyzumab for recurrent glioblastoma. *J Neurooncol* 2010;96:259–269.
- 25 Reardon DA, Desjardins A, Vredenburgh JJ, et al. Metronomic chemotherapy with daily, oral etoposide plus bewacyzumab for recurrent malignant glioma: a phase II study. *Br J Cancer* 2009;101:1986–1994.
- W badaniu tym uczestniczyli chorzy na glejaka wielopostaciowego oraz chorzy na gwiaździanka w 3 stopniu zlosliwosci, ktorych leczono bewacyzumabem i etopozydem. Uzyskano lepsze wyniki niz po leczeniu skojarzonym bewacyzumabem z irynotekaniem. Zagadnienie to moze sie stac przedmiotem kolejnego badania w tej grupie chorych.
- 26 Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al. Bewacyzumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007;370:2103–2111.
- 27 Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. Bewacyzumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2008; 26:5422–5428.
- 28 Escudier B, Bellmunt J, Negrier S, et al. Phase III trial of bewacyzumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. *J Clin Oncol* 2010;28:2144–2150.
- 29 Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. Phase III trial of bewacyzumab plus interferon alfa *versus* interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2010; 28:2137–2143.
- 30 Hainsworth JD, Spigel DR, Burris HA 3rd, et al. Phase II trial of bewacyzumab and everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2010; 28:2131–2136.
- 31 Feldman DR, Baum MS, Ginsberg MS, et al. Phase I trial of bewacyzumab plus escalated doses of sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27:1432–1439.
- Badanie I fazy, ktore dostarczylo waznej informacji o znacznym odsetku powaznych dzialan niepozadzanych u chorych leczonych bewacyzumabem i sunitynibem z powodu mRCC. Podczas nastepnych badan prowadzonych z uzyciem podobnego schematu leczenia nalezy zachowac ostroznosc.
- 32 Rini BI, Garcia JA, Cooney MM, et al. A phase I study of sunitinib plus bewacyzumab in advanced solid tumors. *Clin Cancer Res* 2009;15:6277–6283.
- 33 Rini BI, Garcia JA, Cooney MM, et al. Toxicity of sunitinib plus bewacyzumab in renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2010;28:e284–e285.
- 34 Dahlberg SE, Sandler AB, Brahmer JR, et al. Clinical course of advanced non-small-cell lung cancer patients experiencing hypertension during treatment with bewacyzumab in combination with carboplatin and paclitaxel on ECOG 4599. *J Clin Oncol* 2010;28:949–954.
- Jedno z najwiekszych badan wykazujacych, ze rozwojowi nadciśnienia tetniczego podczas leczenia schematem zawierajacym bewacyzumab moze towarzyszyc uzyskanie lepszych wynikow. Zwiakszenie cisnienia tetniczego krwi jest obecnie najlatwiej dostepnym markerem odpowiedzi na leczenie i moze ulatwic stosowanie bewacyzumabu u chorych na pewne typy nowotworow.
- 35 Besse B, Lasserre SF, Compton P, et al. Bewacyzumab safety in patients with central nervous system metastases. *Clin Cancer Res* 2010;16:269–278.
- 36 Kim ES, Herbst RS, Lee JL, et al. The BATTLE trial (Biomarker-integrated Approaches of Targeted Therapy for Lung Cancer Elimination): personalizing therapy for lung cancer. In: 2010 AACR Annual Meeting; 2010. p. LB1.
- Nowe badanie z udzialem chorych na raka pluca, w ktorym wykorzystano markery biologiczne uzyskane droga biopsji wykonywanej w czasie rzeczywistym oraz nowy projekt randomizacji, polegajacy na przydzielaniu chorych do grupy leczenia na podstawie profilu markerow biologicznych. Badanie BATTLE zmienilo wzorzec oceny wplywu leczenia ukierunkowanego u chorych na nowotwory zlosliwe.

KOMENTARZ

Foto: Włodzimierz Wasyluk



*Prof. dr hab. n. med.
Maciej Krzakowski
Klinika Nowotworów Płuca
i Klatki Piersiowej,
Centrum Onkologii
– Instytut
im. Marii Skłodowskiej-Curie,
Warszawa*

Zastosowanie leków o działaniu antyangiogennym w ramach postępowania przeciwnowotworowego uzasadnia zależność między rozwojem wielu nowotworów a powstawaniem nowych naczyń krwionośnych, które zapewniają zaopatrywanie komórek w substancje odżywcze i tlen oraz usuwanie produktów przemiany materii. Wzrost nowotworów powyżej objętości 2-3 mm³ jest uwarunkowany wytworzeniem nowych naczyń,¹ przy czym proces angiogenezy jest złożony i obejmuje współdziałanie wielu receptorów oraz czynników pobudzających. Obecny stan wiedzy wskazuje, że najważniejszą rolę w tym procesie odgrywają czynniki wzrostu śródbłonna naczyń (vascular endothelial growth factor; VEGF).²

Badania prowadzone w ostatnich kilkunastu latach poszerzyły zakres wiedzy na temat mechanizmów angiogenezy oraz możliwości hamowania procesów powstawania nowych naczyń, a w konsekwencji umożliwiły opracowanie substancji o potencjalnym zastosowaniu klinicznym. Jednym z leków o potwierdzonym działaniu antyangiogennym jest bewacyzumab – monoklonalne przeciwciało hamujące wiązanie VEGF typu A z receptorami typu 1 i 2.² Bewacyzumab był oceniany w ramach monoterapii lub skojarzonego leczenia w wielu nowotworach. Wyniki badań klinicznych stały się podstawą możliwości praktycznego stosowania tego leku w raku jelita grubego, raku nerkowokomórkowym, raku piersi, niedrobnokomórkowym raku płuca oraz glejaku wielopostaciowym. Zakres obiektywnych korzyści płynących z zastosowania bewacyzumabu u chorych na wymienione nowotwory jest różny, co wynika z naturalnej charakterystyki poszczególnych chorób oraz możliwości leczenia systemowego. Wspomniane korzyści, przede wszystkim wydłużenie wskaźników przeżycia chorych, szczegółowo omówiono w komentowanym artykule przeglądowym. Jego autorzy, znani eksperci w dziedzinie leczenia antyangiogennego, przedstawiają kliniczne korzyści stosowania bewacyzumabu łącznie z chemioterapią oraz wskazują na ograniczenia omawianej metody leczenia.

Z perspektywy klinicznej istotne wydaje się zwrócenie uwagi na kilka zagadnień kontrowersyjnych, które dotyczą wykorzystania leczenia antyangiogennego – w tym bewacyzumabu – w praktyce.

Najważniejszym obszarem kontrowersji jest dobór chorych do leczenia z użyciem bewacyzumabu. Dotychczas dla żadnego z zastosowań bewacyzumabu nie określono przydatnych w praktyce klinicznej czynników predykcyjnych, takich jak cechy demograficzno-kliniczne, molekularne lub genetyczne. Przykładem są wyniki badań przeprowadzonych wśród chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, które nie wykazały różnic w skuteczności chemioterapii stosowanej łącznie z bewacyzumabem niezależnie od występowania lub nie utraty masy ciała chorych, bardzo dobrego lub dobrego stanu ich sprawności, wieku poniżej lub powyżej 65 lat, współistnienia pojedynczego lub wielu przerzutów, a także od innych czynników.³ W związku z tym dobór chorych do leczenia z użyciem bewacyzumabu opiera się wyłącznie na rezygnacji ze stosowania leku u chorych mających przeciwwskazania (np. poważne zaburzenia w układzie krzepnięcia lub nadciśnienie tętnicze).

Wątpliwości dotyczące skuteczności bewacyzumabu w odniesieniu do niektórych nowotworów mogą być związane z niedostatecznym określeniem optymalnego dawkowania leku oraz przydatności stosowania go w skojarzeniu z chemioterapią w poszczególnych liniach leczenia. Przykładem są różnice między wynikami badań przeprowadzonych z udziałem chorych na raka jelita grubego.⁴⁻⁷

Dotychczas nie określono również najbardziej obiektywnej metody oceny odpowiedzi na leczenie bewacyzumabem ani optymalnego czasu jego stosowania.

Wyniki kolejnych badań nad zastosowaniem bewacyzumabu w niektórych nowotworach są sprzeczne. Przykładami są niedrobnokomórkowy rak płuca^{3,8} oraz rak piersi.^{9,10} Wątpliwości te wpłynęły na decyzje rejestracyjne odnośnie do stosowania bewacyzumabu w raku piersi.

Bardzo ważnym elementem oceny wartości każdej metody leczenia przeciwnowotworowego jest poznanie charakterystyki wywoływanych przez nią działań niepożądanych. Profil toksyczności bewacyzumabu poznano w niedostatecznym stopniu, ponieważ zakres wiadomości na temat czynników predykcyjnych działań niepożądanych jest niepełny. Poza tym niewątpliwie są znaczne ograniczenia związane z występowaniem określonych działań niepożądanych (np. nadciśnienia tętniczego, zaburzeń w układzie krzepnięcia i powikłań zakrzepowo-zatorowych oraz krwawienia, zaburzeń czynności nerek lub upośledzenia gojenia ran).

Każda metoda leczenia o potwierdzonej wartości u chorych na zaawansowane nowotwory powinna być poddana ocenie w leczeniu uzupełniającym. Wartość leczenia systemowego jest największa, jeżeli staje się ono elementem postępowania o założeniu radykalnym. Dotychczas w żadnym badaniu prospektywnym nie potwierdzono wartości bewacyzumabu stosowanego

w ramach leczenia uzupełniającego operację lub w skojarzeniu z napromienianiem.

Bevacyzumab jest niewątpliwie lekiem obiecującym, ale obecny stan wiedzy nie pozwala na jego szerokie wykorzystanie w praktyce klinicznej. Niezbędne jest dalsze prowadzenie prospektywnych badań, które powinny być właściwie zaprojektowane i ukierunkowane przede wszystkim na określenie czynników predykcyjnych. Szczególnie istotne wydają się prawidłowość i racjonalność badań, ponieważ wiele z dotychczasowych doświadczeń klinicznych budzi zastrzeżenia pod względem metodyki – np. w badaniach z udziałem chorych na raka nerkowokomórkowego zakładano porównanie z suboptymalnym leczeniem interferonem.^{11,12}

PIŚMIENICTWO

- 1 Dvorak HF. Angiogenesis: update 2005. *J Thromb Haemost* 2005; 3:1835-1842.
- 2 Kowanetz M, Ferrara N. Vascular endothelial growth factor signaling pathways: therapeutic perspective. *Clin Cancer Res* 2006;12:5018-5022.
- 3 Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:2542-2550.
- 4 Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335-2342.
- 5 Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:23-30.
- 6 Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008;26:2013-2019.
- 7 Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007; 25:1539-1544.
- 8 Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol* 2009;27:1227-1234.
- 9 Miller K, Wang M, Gralow J, et al. Paclitaxel plus bevacizumab *versus* paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 357:2666-2676.
- 10 Perez EA, Hillman DW, Detchev T, et al. North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) N0432: phase II trial of docetaxel with capecitabine and bevacizumab as first-line chemotherapy for patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2010;21:269-274.
- 11 Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal-cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2008; 26:5422-5428.
- 12 Escudier B, Bellmunt J, Negrier S, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal-cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. *J Clin Oncol* 2010; 28:2144-2150.