



李凯教授,主任医师,硕士研究生导师。现任天津医科大学附属肿瘤医院肺部肿瘤内科主任,中国抗癌协会胃癌专业委员会及肺癌专业委员会委员,CSCO执行委员会委员,天津市肺癌诊治中心副主任,美国 AACR active member。血管靶向治疗专业委员会委员。擅长耐药肿瘤的早期诊断、化疗及生物治疗。主要研究方向为肺癌的化疗、分子靶向治疗及抗血管生成治疗。在国内、外学术大会上多次应邀报告,并在第18届和第21届亚太肿瘤大会上获奖。主导和参与多项多中心抗癌新药临床试验和“恶性肿瘤血管生成的分子调控机制和抗血管治疗的研究”等多项研究课题,其成果获得多项天津市科技进步奖。任《中华肿瘤杂志》、《中国肺癌杂志》及《中国肿瘤临床》杂志编委,在国内、外期刊发表学术论文50余篇。

## 抗血管生成治疗:敢问路在何方?

李 凯

**关键词** 抗血管生成 肺癌 贝伐单抗 血管内皮抑素  
doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2011.24.003

肺癌的常规化疗已进入难以突破的“疗效瓶颈”,针对其发病关键环节的分子靶向治疗逐渐成为21世纪最具希望的方法。目前,EGFR-TKI靶向治疗一路高歌猛进,而抗血管生成靶向治疗在经历了振奋与鼓舞之后遭遇质疑。如何深入研究抗血管机制、实现真正的个体化治疗任重道远。笔者对抗血管治疗的疑惑及前景进行剖析与解读,希望能为临床工作者提供有益的帮助。

### 1 成就面临质疑

近年来肺癌治疗中抗血管生成可谓最有争议的事件。20世纪70年代美国学者Folkman在探索恶性肿瘤生长、转移机制中首次提出肿瘤性血管生成的理念:恶性肿瘤刺激新生血管生成并依赖其生长和转移,阻止其形成有望“饿死”肿瘤。1986年,又发现了导致血管生成的重要因子-血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)及其受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR),进一步揭示了肿瘤性血管生成的机制和意义。1997年,人们首次合成了针对VEGF的抗体-贝伐单抗,由此研究使探索机制转化到临床治疗,此药也首次提高了晚期结直肠癌30%的总生存(Hurwitz, et al.

NEJM 2004)和晚期肺癌19%的总生存(Sandler, et al. NEJM 2006)。继其之后,国内推出的重组人血管内皮抑素Endostar也在肺癌治疗中获得成功。于是,抗血管生成治疗被誉为继手术、化疗和放疗之后的“第四治疗模式”。

正当其一路高歌之时,一记重锤劈头盖来:2010年12月,美国食品药品监督管理局(FDA)发现,在联合化疗治疗“三阴”乳腺癌的探索中,贝伐单抗仅能延长无进展生存(progression free survival, PFS),却不能转化成总生存获益(overall survival, OS),同时有不可忽视的安全问题。据此,FDA放出杀手锏:撤回贝伐单抗治疗HER2阴性乳腺癌的适应症。继而,著名的《美国医学会杂志》(JAMA)发表的一项包括了16个临床试验、10 217例患者的Meta分析结果又表明,含贝伐单抗治疗方案的致死性并发症发生率达2.5%,与不含其的方案(1.7%)比较差异具有统计学意义(OR=1.46, 95% CI: 1.09 ~ 1.94, P=0.01),且常见不良反应为出血(23.5%)、粒细胞降低(12.2%)和消化道穿孔(7.1%)等。

除了疗效和不良反应,贝伐单抗的第三个广受指责的问题是临床性价比<sup>[1]</sup>。以公正与挑剔闻名的英国NICE机构考察了其在结直肠癌上的应用后指出,贝伐单抗成本较高,20 800英镑的代价仅能延长患者6周的生命。国内资深肺癌学者吴一龙教授则

提示<sup>[2]</sup>,在屈指可数延长总生存时间的肺癌和结直肠癌临床试验中,贝伐单抗延长PFS的前提是与化疗药物一起诱导治疗之后的持续用药,其PFS与维持治疗的时间几乎相等,并质疑:如果不停用药,代价如何?难道为追求有限的生存延长而冒致死性并发症的风险吗?抗血管生成治疗似乎在一片质疑声中跌向谷底。

## 2 疑虑引发思考

诸多质疑也更加引发了我们对这一疗法的深度反思。

首先是诸多临床试验中报告的不良反应。贝伐单抗引发了一系列毒性,特别是对循环及凝血系统,主要包括高血压(8%~67%)、蛋白尿(3%~63%)、血栓栓塞(6.3%~11.9%)、出血(0.4%~9%)甚至充血性心力衰竭,其机制主要源于抗VEGF作用导致的血管平滑肌张力失调、内皮细胞受损及肾小球滤过膜通透性增加等。不难看出,其抗血管作用是“双刃剑”,同时影响了肿瘤和正常组织的血管及心脏功能。但值得注意的是,各种药物针对不同组织的作用强度不尽相同。在由我国著名学者孙燕院士领导完成的Endostar联合NP方案治疗非小细胞肺癌的Ⅲ期临床试验中,Endostar并未增加化疗药物的心脏毒性,心血管不良反应率低于5%<sup>[3]</sup>。笔者的团队也观察到其心血管系统的毒性是多样的,但均可在停药后恢复<sup>[4]</sup>。为此,我们继续比较了Endostar对肿瘤或正常组织血管的作用,发现其对前者的影响远强于后者<sup>[5]</sup>,这可能解释了其不良反应的可恢复性。即使是贝伐单抗,研究结果也提示不同化疗药物与其联合引发的血管不良反应不同<sup>[6]</sup>,而在乳腺癌治疗中所呈现的1.6%的致死性心衰(对照组0.4%)恰发生于与蒽环类药物联合后。因此认为,抗血管生成与化疗药物间的协同效应是多样的,这促使我们去寻找两类药物的最佳搭配,借以将不良反应降至最低。值得庆幸的是,可与其联合的化疗药物并非蒽环类一种,抗血管生成药也不止贝伐单抗一个。

另一个问题是停药后肿瘤的“反弹性生长”(rebound或regrowth)。2006年Mancuso等<sup>[7]</sup>发现使用抗血管生成药物7天后动物移植瘤中的微血管密度(micro-vascular density)明显降低,但停药7天后几乎恢复原状。近来又有人观察到VEGFR2抗体DC101可增强胰腺神经内分泌癌的侵袭和转移能力<sup>[8]</sup>。人们将此归咎于抗血管生成使肿瘤血管退缩和瘤内缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF)上调,激活c-MET-VEGF通路,促使新血管生成<sup>[9]</sup>,使肿瘤“更聪明”地加速生长、转移。由此,我们似乎不能摆脱“抗血管生成-血管退缩-肿瘤缺氧-HIF上调-激活VEGF-形成血管-肿瘤反弹”的怪

圈了。但早在20世纪末,Boehm等<sup>[10]</sup>的研究却提示:多次、间断施以抗血管生成药物后,动物移植肿瘤经历了数次反弹性生长后可被压制而“静止”在很小的体积上,这不正是医生追求的“不反弹”吗?限于当时的技术水平,作者未能深入阐述其分子机制,仅提出将肿瘤抑制于少量血管供应的“休眠状态”(dormant tumor)为可能的原因。10年之后,人们在重新审视肿瘤“反弹”时,回眸AVOREN、AVITA、AVADO、NO16966和AVF2107g等多个双盲对照临床试验数据发现,在经过贝伐单抗长期治疗后,因不良反应停药后的210天时死亡率并不高于安慰剂组。无独有偶,笔者在Endostar的Ⅳ期临床试验中亦观察到,经过4个周期以上治疗后患者的PFS和OS均明显长于短疗程者。这令人们看到了克服反弹的希望,也让我们深思:长疗程治疗究竟让肿瘤及其血管发生了何种变化。笔者认为,长期、有效的“节拍治疗”可能适度地抑制血管生成,令活跃生长的肿瘤休眠而避免反弹。此时,低水平的供血维持少量供氧,使肿瘤处于一种不利生长也并不死亡的休眠或慢性增殖状态,当与细胞凋亡处于平衡时其体积不再增大。笔者的团队曾观察过Endostar对经与肿瘤细胞混合培养后被“激活”的人静脉内皮细胞之作用,发现其可明显抑制已上调的MAPK、VEGF等多种活化基因的表达,停止移植瘤生长。Ebos等<sup>[11]</sup>也观察到以VEGFR抑制剂sunitinib给药7天后可诱发231/LM2-4LUC细胞移植瘤快速生长,而给药50天以上肿瘤生长却被抑制。其实,以小剂量、长疗程的节拍化疗(metronomic chemotherapy)长期抑制肿瘤生长早有报告<sup>[12]</sup>，“休眠肿瘤”的治疗也并非始于抗血管生成。这种策略不仅能抑制骨髓血管内皮祖细胞动员入血并“归巢”到瘤灶周围形成血管<sup>[13]</sup>,还可使G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>期的肿瘤细胞占据大部空间<sup>[14]</sup>,活跃细胞难以增殖,达到“以静抑动,以瘤制瘤”的状态。这或许提示应分层对待肿瘤:以细胞毒药物杀伤增殖较快细胞群,缓解后再诱导其他细胞进入休眠。此法有利于提高患者生活质量,不但可长期带瘤生存,而且可长期带瘤善存。纵观肿瘤药物治疗,当培美曲塞和EGFR-TKI等低毒药物出现后,化疗和靶向药物均强调缓解后的维持治疗,其实也是为了避免“反弹”,赢得更长的生存。

因此,我们应该追求更好的治疗方式,从而使患者赢得更长生存。而随着制药成本的不断降低,相信两者的共同作用会使性价比更高。

## 3 思考萌生期盼

抗血管生成治疗展示了优势,又留下了太多的疑问。我们渴望答案,却又不得其解;因此提出一些期盼,供各位同仁参考和商榷。

首先,如何确定最佳的抗血管生成联合化疗方案和用药时间。2011年ASCO会议上公布了INNO-



VATIONS 试验的初步结果:贝伐单抗联合厄洛替尼诱导并维持治疗晚期非鳞型肺癌的PFS和OS,均优于联合GC方案诱导并以贝伐单抗维持治疗组,甚至在EGFR野生型的厄洛替尼劣势治疗群体中亦是如此<sup>[15]</sup>。这提示贝伐单抗的维持疗效可能与其搭档药物有关,笔者也期待着另一个检验贝伐单抗联合培美曲塞维持治疗的AVAPERL试验结果。另外,如前所述,长疗程治疗可能抑制肿瘤反弹,但是否对所有患者都应“生命不息,治疗不止”?国内外研究已经注意到,肿瘤可衍生出“血管拟态(vascular mimicry, VM)”,由肿瘤细胞排列成管状结构担负供血,抑或干脆沿正常组织的血管生长,以此为“引导干”侵入周围<sup>[16]</sup>。肿瘤的这些“聪明结构”是否由抗血管生成治疗引发不得而知,但可以肯定此时以血管内皮细胞为靶点的药物对其将无能为力。

其次,如何准确判定抗血管生成治疗是否依然有效,如何早期警示肿瘤的“苏醒”、复发。应用多年的WHO和RECIST疗效评价标准因其不能显示肿瘤供血和代谢情况而难以准确评估抗血管生成疗效已为不争事实,但新标准离我们还有多远?有人报道利用分子显像检查观察治疗后肿瘤内供血的改变<sup>[17-18]</sup>,我们也观察了血中活化血管内皮细胞与抗血管生成疗效的关系<sup>[18]</sup>,这均为一些有益的探索,但一个完善的新标准必然是综合各种评估指标的体系,需要大家共同努力创建。

最后一个关键问题其实已由吴一龙教授提出<sup>[2]</sup>:如何能确定抗血管生成药物的确切靶点和有效标志物、不再“雾里看花”?这是预知治疗优势人群,引导抗血管生成走出困扰的必经之路,也是目前研究中痛苦的“短板”。国内学者曾在实验中确认核仁素(nucleolin)为Endostar的受体<sup>[19-20]</sup>,但仍需得到大宗临床试验疗效的相关性认定。随着分子生物学研究的进展和其与医学的紧密结合,明确更多的靶点,或发现更多有明确靶点的抗血管生成新药正是同仁们努力的方向。借用一句流行歌词:抗血管生成路在何方?路,正在我们脚下。

#### 参考文献

- 1 Hayes D. Bevacizumab treatment for solid tumors, boon or bust[J]. JAMA, 2011, 305(5): 506-508.
- 2 吴一龙.抗血管生成,魔幻还是现实[J].询证医学,2011,11(1):5-7.
- 3 王金万,孙燕,刘永煜,等.重组人血管内皮抑素联合NP方案治疗晚期NSCIC随机、双盲、对照、多中心Ⅲ期临床研究[J].中国肺癌杂志,2005,8(4):283-290.
- 4 孟文静,高琦,王柳春,等.恩度联合化疗治疗61例非小细胞肺癌的心血管相关不良反应[J].中国肺癌杂志,2009,12(6):577-581.
- 5 张翠翠,李凯,魏熙胤,等.重组人血管内皮抑制素对小鼠肿瘤和心肌中血管结构及血管生成相关因子表达的影响[J].中华肿瘤杂志,2011,33(6):415-420.
- 6 Ranpura V, Hapani S, Wu S. Treatment-related mortality with bevacizumab in cancer patients: a meta analysis[J]. JAMA, 2011, 305(5): 487-494.
- 7 Mancuso MR, Davis R, Norberg SM, et al. Rapid vascular re-growth in tumors after reversal of VEGF inhibition[J]. J Clin Invest, 2006, 116(10): 2610-2621.
- 8 Pacz-Ribes M, Allen E, Hudock J, et al. Antiangiogenic therapy elicits malignant progression of tumors to increased local invasion and distant metastasis[J]. Cancer Cell, 2009, 15(3): 220-231.
- 9 Pennacchietti S, Michieli P, Galluzzo M, et al. Hypoxia promotes invasive growth by transcriptional activation of the met protoonco-gene[J]. Cancer cell, 2003, 3(4): 347-361.
- 10 Boehm T, Folkman J, Browder T, et al. Antiangiogenic therapy of experimental cancer does not induce acquired drug resistance[J]. Nature, 1997, 390(6658): 404-407.
- 11 Ebos JM, Lee CR, Cruz-Munoz W, et al. Accelerated metastasis after short-term treatment with a potent inhibitor of tumor angiogenesis[J]. Cancer Cell, 2009, 15(3): 232-239.
- 12 Lodi A, Ronen SM. Magnetic resonance spectroscopy detectable metabolomic fingerprint of response to antineoplastic treatment[J]. PLoS One, 2011, 6(10): e26155.
- 13 Hanaban D, Bergers G, Bergsland E. Less is more,regnlafly:metronomic dosing of cytotoxic drugs can target tumor angiogenesis in mice[J]. J Clio Invest,2000, 105(8): 1045-1047.
- 14 Bertolini F, Paul S, Mancuso P, et al. Maximum tolerable dose and low-dose metronomic chemotherapy have opposite effects on the mobilization and viability of circulating endothelial progenitor cells [J]. Cancer Res, 2003, 63(15): 4342-4346.
- 15 李丹,楚建军,黄建锋,等.节拍器化疗对鼻咽癌CNE-1细胞周期和凋亡的影响[J].实用癌症杂志,2009,24(2):129-131.
- 16 Ping YF, Bian XW. Consice review: Contribution of cancer stem cells to neovascularization[J]. Stem Cells, 2011 ,29(6):888-894.
- 17 Bergers G, Hanahan D. Modes of resistance to anti-angiogenic therapy[J]. Nat Rev Cancer, 2008, 8(8): 592-603.
- 18 Liu Z, Liu S, Niu G, et al. Optical imaging of integrin alphavbeta3 expression with near-infrared fluorescent RGD Dimer with Tetra(ethylene glycol) linkers[J]. Mol Imaging, 2010, 9(1): 21-29.
- 19 Wang J, Huang C, Wei XY, et al. Changes of activated circulating endothelial cells and survivin in patients with non-small cell lung cancer after antiangiogenesis therapy[J]. Chin Med J(Engl), 2008, 121(22): 2234-2240.
- 20 Shi H, Huang Y, Zhou H, et al. Nucleolin is a receptor that mediates antiangiogenic and antitumor activity of endostatin[J]. Blood, 2007, 110(8): 2899-2906.

(2011-10-05收稿)

(2011-11-10修回)

(邢颖校对)