

·述 评·

## 抗血管生成, 魔幻还是现实?

吴一龙

(广东省人民医院肿瘤中心、广东省肺癌研究所、广东省医学科学院, 广州 510080)

[关键词] 肿瘤; 抗血管生成; 循证医学

[中图分类号] R730

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-5144(2011)01-0005-03

Antiangiogenesis, Magic or Reality? // WU Yi-long

Key words: neoplasms; antiangiogenesis; evidence-based medicine

Author's address: Cancer Center, Guangdong General Hospital, Guangdong Lung Cancer Institute, Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangzhou 510080, China

回眸 21 世纪头 10 年开篇肿瘤治疗学的大事件, 抗血管生成可算一个。

1971 年美国学者 Folkman 提出了肿瘤血管生成的概念: 只有刺激新生血管的形成, 恶性肿瘤才能生长和转移, 只要能阻断肿瘤新生血管的形成, 就能饿死肿瘤、治愈肿瘤。1983 年 Dvorak、1986 年 Ferrara 发现了血管生成最重要的因子——血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 及其受体 (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR); 1997 年首次合成了针对 VEGF 的抗体——贝伐单抗。由此, 抗血管生成的恶性肿瘤治疗策略开始进入临床; 2004 年结直肠癌首战成功, 贝伐单抗提高了晚期结直肠癌 30% 的总生存 (Hurwitz, et al. NEJM 2004); 2006 年肺癌次仗获胜, 贝伐单抗提高了晚期肺癌 19% 的总生存 (Sandler, et al. NEJM 2006)。国内也适时地推出了 Endostar (恩度), 在肺癌的治疗上获得成功。一时间抗血管生成风头甚劲, 无出其右, 肿瘤科医生几乎到了言必谈抗血管生成的地步, 这种治疗方法也

被不少人誉为“恶性肿瘤治疗的第四种方法”。

### 1 一盆冷水

表 1 列出了贝伐单抗主要临床试验的结果。

从表 1 可看出, 贝伐单抗几乎可用于大部分的难治性癌症, 几乎所有的无进展生存时间都取得了有统计学意义的改善。但是, 本应是阳光明媚的春天, 却忽然倒下了一盆冷水。2010 年 12 月 16 日, 美国食品药品监督管理局发出通知, 撤回贝伐单抗治疗 HER2 阴性乳腺癌的适应证。其理由非常简单, 贝伐单抗延长的无进展生存时间, 并不能转化成对乳腺癌的总生存获益, 同时有不可忽视的安全性问题。一时间舆论大哗, 美国国家卵巢癌联盟就对此表达了强烈的关注, 因为卵巢癌的临床试验结果非常类似于乳腺癌, 贝伐单抗治疗乳腺癌适应证的被拒, 是否会城门失火殃及池鱼呢?

### 2 “四面楚歌”

当贝伐单抗对乳腺癌的适应证还在争论之时, 2011 年 1 月份的美国《临床肿瘤学杂志》(JCO)<sup>[1]</sup>, 在线扔出了一颗重磅炸弹: 使用贝伐单抗的乳腺癌患者, 致死性心力衰竭发生率为 1.6%, 而将安慰剂作为对照组的仅为 0.4%, 死亡率整整高出了 1.6 倍。这份研究报告来自 5 个乳腺癌的临床试验, 囊括了 3 700 多例患者, 是第一份关于贝伐单抗和乳腺癌患者心力衰竭并发症相关的研究报告, 尽管 1.6% 的比例并不算高, 但请注意, 因为乳腺癌患者多数会使用蒽环类化疗药物和分子靶向药物曲妥珠单抗, 而这两种药也和乳腺癌患者的心脏病并发症相关, 因此, 贝伐单抗在乳腺癌使用上的心脏安全性就特别地引人注目了。

无独有偶, 著名杂志《美国医学会杂志》(JAMA) 也来凑热闹, 2 月份该杂志发表了一项 Meta 分析<sup>[2]</sup>, 包括了 16 个临床试验 10 217 例患者, 含贝

[作者简介] 吴一龙(1956-), 男, 广东汕头人, 教授, 博士研究生导师, 主要研究方向为肺癌的多学科综合治疗及临床循证医学理论。E-mail: syylwu@live.cn

表1 近年贝伐单抗主要临床试验的结果

作者	癌种	病例数	主要终点	次要终点	FDA 批准
Hurwitz et al. (NEJM 2004)	结直肠癌	813(一线)	OS(√)	PFS(√)	是
Giantonio et al. (JCO 2007)	结直肠癌	829(二线)	OS(√)	PFS(√)	
Saltz et al. (JCO 2008)	结直肠癌	1 401(一线)	PFS(√)	OS (×)	
Sandler et al. (NEJM 2006)	肺癌	878(一线)	OS (√)	PFS(√)	是
Reck et al. (JCO 2009)	肺癌	1 043(一线)	PFS(√)	OS (×)	
Miller et al. (JCO 2005)	乳腺癌	462(>二线)	PFS(×)	ORR(√)	2008年2月加速批准,
Miller et al. (NEJM 2007)	乳腺癌	722(一线)	PFS(√)	OS (×)	2010年12月撤回
Miles et al. (JCO 2010)	乳腺癌	736(一线)	PFS(√)	ORR(√)	
Robert et al. (ASCO 2009)	乳腺癌	1 238(一线)	PFS(√)	OS (×)	
Brufsky et al. (SABCS 2009)	乳腺癌	684(二线)	PFS(√)	OS (×)	
Escudier et al. (Lancet 2007, JCO 2010)	肾癌	649(一线)	OS (×)	PFS (√)	是
Rini et al. (JCO 2008, JCO 2010)	肾癌	732(一线)	OS (×)	PFS (√)	
Friedman et al. (JCO 2009)	脑胶质瘤	167(二线)	PFS 和 OR (√)		加速批准
van Cutsem et al. (JCO 2009)	胰腺癌	607(一线)	OS (×)	PFS(√)	没有
Kelly et al. (ASCO 2010)	前列腺癌	1 050(耐药)	OS (×)	PFS(√)	没有
Burger et al. (ASCO 2010)	卵巢癌	1 873(一线)	PFS(√)	OS (?)	没有

OS: overall survival, 总生存时间; PFS: progression-free survival, 无进展生存时间; OR: odds ratio, 优势比; ORR: overall response rate, 总有效率。

伐单抗治疗方案的致死性并发症发生率 2.5%, 高于不含贝伐单抗方案的 1.7%, 差异具有统计学意义 (相对危险度 1.46, 95% 可信区间 1.09~1.94,  $P=0.01$ )。最常见的致死性并发症为出血 (23.5%), 其次为粒细胞减少 (12.2%) 和胃肠道穿孔 (7.1%)。有意思的是, 这项研究发现, 致死性并发症的发生与合用的药物有关, 但和肿瘤类型或贝伐单抗的剂量无关。如果联合使用的药物为紫杉类或铂类的话, 危险提高了 2 倍多 (相对危险度 3.49, 95% 可信区间 1.82~6.66,  $P=0.0045$ , 发生率 3.3% vs. 1.0%)。

饱受诟病的还有贝伐单抗的价格问题<sup>[3]</sup>。许多专家指出, 在美国, 目前使用贝伐单抗的费用每年约为 5 万多美金, 如果加上联合用药和静脉用药的费用, 每年需花费 10 万美金, 这是政府或保险公司难于承受之重, 如果是患者自己付费呢? 那简直就是“蜀道之难, 难以上青天”了。让许多跨国制药巨头闻之色变的英国 NICE 机构, 用他们自己设计的一套复杂表格评价贝伐单抗在结直肠癌上的应用之后就指出, 贝伐单抗的成本效益不好, 20 800 英镑的花费, 只能延长患者 6 周的生命。由此, 贝伐单抗仍不能在英国拿到治疗癌症的适应证。

套用一句流行的网络语言: 这个季节抗血管生成有点烦。

### 3 雾里看花

是到了应该仔细评估抗血管生成在癌症治疗

上真正作用的时候了。

还是先看看表 1 所列的临床试验结果。从该表可看出贝伐单抗治疗实体肿瘤的两个特点, 一是贝伐单抗几乎能延长所有癌症的无进展生存时间, 但大部分不能延长总生存时间; 二是在屈指可数的可延长总生存时间的肺癌和结直肠癌上, 不同的临床试验的结果不一致。延长 PFS 的前提, 是在和化疗药物一起诱导治疗之后, 必须持续地单药维持治疗, PFS 与维持治疗的时间几乎相等, 甚至在进展之后, 继续使用贝伐单抗还能让患者获益<sup>[4]</sup>。而过早停用抗血管生成药物, 有可能诱发肿瘤进展更快。这可能与 VEGF 信号通路的生物学特点相关。抗血管生成的生物学效应是非常复杂的, 它可以是正反馈, 也可以是负反馈, 对 VEGF 信号通路的抑制会增加 VEGF 的表达, 一旦停止使用, 有可能出现反弹效应——更多的血管生成和肿瘤生长。而如果不停地用药, 代价是什么呢? 是否如前所述, 大大增加了已知的或未知的致死性并发症呢? 这样在临床上就面临着如何平衡用药时间的问题了, 而这样的问题, 恰恰是至今为止所有的临床试验所欠缺的问题, 结果的不确定可能与此有关。

不同的临床试验产生不同的互为矛盾的总生存时间结果, 一定程度上说明了并非所有的癌症患者都能从使用贝伐单抗上获益, 也就是说, 只有一部分患者能从抗血管生成中获益, 而另一部分患者却只能体会到致死性的并发症。非常遗憾的是, 至今, 我们仍然套用细胞毒的研究套路来研究

应该有靶点的抗血管生成药物——one fit all 而不是 one fit one。因此, 抗血管生成, 不管是在结直肠癌还是在肺癌, 疗效提高一小步之后就达到了平台, 而且因为合适人群的未知和只有少数人获益而导致不可避免的人组不平衡, 出现矛盾的结果也就不足为怪了。

在思考这篇小文的时候, 抗血管生成的另外两支部队——直接破坏血管内皮的药物 (诺华 ASA404) 和 VEGF 小分子酪氨酸激酶抑制剂 (阿斯利康 Vandetanib 和拜尔 Sorafenib) 均传来了在肺癌战场失利的消息。我们不禁要问: 抗血管生成的治疗策略, 能如我们原来所期盼的那么好吗?

回到个体化医疗的本意: 正确的药物在正确的时间以正确的剂量用于正确的患者。如是, 抗血管生成策略要取得战略的成功, 需回到寻找有效

的疗效或毒性预测标志物上。如若, 抗血管生成, 也只不过如此而已。

### [参 考 文 献]

- [1] Choueiri TK, Mayer EL, Je Y, et al. Congestive heart failure risk in patients with breast cancer treated with Bevacizumab [J]. *J Clin Oncol*, 2011, doi: 10.1200/JCO.2010.31.9129.
- [2] Ranpura V, Hapani S, Wu S. Treatment-related mortality with Bevacizumab in cancer patients: A meta-analysis [J]. *JAMA*, 2011, 305(5):487-494.
- [3] Hayes DF. Bevacizumab treatment for solid tumors, Boon or bust? [J] *JAMA*, 2011, 305(5):506-508.
- [4] 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]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(12):2013-2019.

[收稿日期] 2011-02-09

最近, MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) 的 William D. Travis 教授 (曾任 1999 年和 2004 年肺癌 WHO 分类主席) 经多方征集意见, 联合来自肿瘤学、肺病学、分子生物学、病理学、放射学和外科学等不同学科的 40 多名肺部肿瘤专家, 以 IASLC/ATS/ERS 的名义发布了新的肺腺癌分类标准。该分类标准涉及手术切除、小活检和细胞学标本, 将为肺腺癌提供统一的术语和诊断标准, 关注的焦点仍然是“细支气管肺泡癌 (bronchioloalveolar carcinoma, BAC)”。

按照这一标准, 过去 10 年中, 肺癌领域上升最快的一些热词, 如 BAC 和腺癌混合亚型将会逐步淡出我们的视野。对于手术切除标本, 引入了完全沿肺泡间隔鳞屑状生长的原位腺癌 (adenocarcinoma in situ, AIS; 取代原来的纯 BAC) 和以鳞屑状生长为主、浸润成分小于 5 mm 的微浸润腺癌 (minimally invasive adenocarcinoma, MIA) 的新概念, 这两类患者如接受手术切除, 可获得接近 100% 的疾病特异性存活 (disease-specific survival), 其中 AIS 和非典型腺瘤样增生同被列入癌前病变, AIS 和 MIA 大多为非黏液腺癌。侵袭性腺癌的分类依据标本全面病理评

估后确定的占主要成分的亚型, 包括鳞屑样 (代表以往大多数非黏液混合亚型 BAC)、腺泡样、乳头样和实性类型, 新增微乳头状腺癌作为一种新的病理亚型, 变异亚型包括侵袭性的黏液腺癌 (原黏液型 BAC), 胶体样、胎样和肠型腺癌。进展期非小细胞肺癌中, 由于鳞癌和腺癌对 EGFR-TKI、培美曲塞的疗效以及贝伐单抗导致的致命性出血的差异都很大, 因此两者的区分仍然相当重要。此外, 分类标准对 T 分期的测量做了重新调整, 对于影像学所发现的部分实性和病理学诊断的混合亚型病灶, 仅测量实性部分和侵袭性部分作为肿瘤的大小。

上述分类是以组织学为基础, 结合 EGFR/KRAS/EML4 等分子标志物检测。由于 EGFR 突变对预测进展期肺癌 TKI 敏感性和无疾病进展期意义重大, 推荐常规应用。肺腺癌原发灶和转移灶从组织学到标志物是否有差异仍有争论, 除了初步诊断时获取的标本, 需关注 EGFR-TKI 治疗前原发和转移灶标本的获取。制定上述分类原则的目的是使病理学更好地服务于临床实践、基础研究和临床试验。[*J Thorac Oncol*, 2011, 6(2):244-285.]

钟文昭



IASLC/ATS/ERS 国际多学科肺腺癌新分类标准