

全国继续医学教育委员会
中华医学会 组织策划



临床肿瘤学

Clinical Oncology

孙 燕 主编

华中科技大学出版社

临床肿瘤学

Clinical Oncology

主 编

孙 燕

华中科技大学出版社
中国·武汉

图书在版编目 (CIP) 数据

临床肿瘤学/孙燕主编. —武汉: 华中科技大学出版社, 2008 年 7 月

国家级继续医学教育项目教材

ISBN 978 - 7 - 5609 - 4580 - 4

I. 临… II. 孙… III. 肿瘤学 - 终身教育: 医学教育 - 教材 IV. R73

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2008) 第 074996 号

国家级继续医学教育项目教材

临床肿瘤学

孙 燕主编

责任编辑: 李春风 裴 燕 陈 鹏

责任监印: 朱烈洲

出版发行: 华中科技大学出版社 (中国·武汉)

武昌喻家山 邮编: 430074 电话: (027) 87541950

录 排: 兰亭数码图文制作公司

印 刷: 北京京海印刷厂

开 本: 889 × 1194 毫米 1/16 开

印 张: 9.5

字 数: 270 千字

版 次: 2008 年 7 月第一版 2008 年 7 月第一次印刷

定 价: 98.00 元 (含光盘 1 张)

ISBN 978 - 7 - 5609 - 4580 - 4/R · 80

(本书若有印装质量问题, 可向出版社发行部调换)



TEXTBOOKS
NATIONAL PROJECT

国家级继续医学教育项目教材

编委会

顾问

蒋作君 钟南山

主任委员

祁国明 孟群

副主任委员

刘玉清 赵继宗 谌贻璞 罗玲 杨民

解江林 张辉

执行副主任委员

王云亭 敬蜀青 马志泰 吴贯军 冯秋阳

专家委员会委员（按姓氏笔画排序）

于欣 于富华 王辰 王宁利 王拥军 丛玉隆

刘玉清 刘国仗 刘国华 孙燕 朱新安 江观玉

何晓琥 张学军 李大魁 李春盛 李树人 杨文英

杨庆铭 陆道培 陈秋立 陈洪铎 林三仁 郎景和

周东丰 胡大一 赵玉沛 赵继宗 项坤三 栾文民

贾继东 郭应禄 钱家鸣 高兴华 高润霖 曹谊林

梁万年 谌贻璞 彭名炜 曾正陪 董德刚 韩德民

黎晓新 魏世成

《国家级继续医学教育项目教材》



《国家级继续医学教育项目教材》系卫生部科教司、全国继续医学教育委员会批准，由全国继续医学教育委员会和中华医学会共同组织编写，华中科技大学出版社编辑出版。该系列教材已被全国继续医学教育委员会和中华医学会共同列为国家继续医学教育推荐教材，并被国家新闻出版总署定为“十一五”国家重点出版物。

国家级继续医学教育项目教材按学科出版分册，邀请著名专家担任分册主编，并成立了分册编委会，编委会成员均由各学科领域知名专家组成。教材内容都是由专家在查阅了大量的国内外文献后，结合国内本学科现状，重新提笔耕耘而成，文章多以综述形式展示，以国家级项目课题为线索，注重科学性、先进性、时效和实用性并举，是我国医学领域专家、学者智慧的结晶。书后附赠专家讲座及手术光盘。

国家级继续医学教育项目教材编委会由原卫生部副部长蒋作君、中华医学会会长钟南山院士担任顾问，中华医学会副会长、原卫生部科教司司长祁国明和卫生部科教司副司长孟群出任编委会的主任委员，40多位著名专家为本系列教材的编委会成员。

国家级继续医学教育项目教材编辑部与编委会同期成立，在中华医学会继续医学教育部的指导和协助下，用最短的时间启动了教材的策划、编辑制作和学术推广工作。教材自2006年以来已出版20余个分册，涉及近20个学科，总发行量10余万册，受到广大临床工作者的欢迎。

国家级继续医学教育项目教材是临床医生学习与再提高的实用工具，学习本教材并经考试合格可申请中华医学会Ⅱ类学分，经面授培训合格可申请中华医学会Ⅰ类学分。

全国继续医学教育委员会文件

全继委办发 [2006]06 号

关于推荐学习 《国家级继续医学教育项目教材》的通知

各省、自治区、直辖市继续医学教育委员会：

为适应我国卫生事业发展和“十一五”期间继续医学教育工作需要，开展内容丰富、形式多样、高质量的继续医学教育活动，全国继续医学教育委员会同意中华医学会编写《国家级继续医学教育项目教材》。《国家级继续医学教育项目教材》是从每年的国家级继续医学教育项目中遴选，经近千名医学专家重新组织编写而成。《国家级继续医学教育项目教材》按学科编辑成册，共 32 分册，于 2006 年 4 月陆续与读者见面。

《国家级继续医学教育项目教材》主要是提供通过自学进行医学知识更新的系列学习教材，该教材包括文字教材和光盘，主要反映本年度医学各学科最新学术成果和研究进展。教材侧重最新研究成果，对医疗、教学和科研具有较强的指导性和参考性。它的出版为广大卫生技术人员特别是边远地区的卫生技术人员提供了共享医学科技进展的平台。

请各省、区、市继续医学教育委员会根据实际情况协助做好教材的宣传、组织征订和相关培训工作。

全国继续医学教育委员会办公室(代章)

二〇〇六年七月廿八日



抄送：各省、自治区、直辖市卫生厅局科教处，新疆生产建设兵团卫生局科教处

中华医学会函(笺)

医会音像函[2006]80号

中华医学会关于转发全国继续医学教育委员会“关于推荐学习《国家级继续医学教育项目教材》的通知”的函

现将卫生部全国继续医学教育委员会办公室“关于推荐学习《国家级继续医学教育项目教材》的通知”转发给你们。

《国家级继续医学教育项目教材》系中华医学会接受全国继续医学教育委员会委托,与全国继续医学教育委员会联合编辑出版,是由各学科知名专家在国家级继续医学教育项目基础上按学科系统重新编撰的,反映医学各学科最新学术成果和研究进展的,集权威性、先进性、实用性为一体的继续医学教育教材,对医疗、教学和科研具有较强的指导性和参考价值。该出版物已被新闻出版总署列入“十一五”国家重点出版物出版规划(新出音[2006]817号)。

请各地方医学会和各专科分会根据实际情况协助做好教材的组织征订和相关培训工作。

特此函告。



二〇〇六年八月二十九日

前 言

医学科技的发展日新月异，今日先进的诊疗手段明日可能就会因为一项研究成果的发布而落后。系统、有效地开展继续医学教育对保证临床诊疗措施的先进性极为重要，而临床诊疗措施是否得当和患者的生命健康密切相关。

《国家级继续医学教育项目教材》及时反映了近年医学各学科最新学术成果和研究进展，以文字资料和形象生动的多媒体光盘进行展示，是我国医学领域专家学者的智慧结晶。《国家级继续医学教育项目教材》具有以下特点：一是权威性，由全国众多的在本学科领域内知名的院士和专家撰写；二是具有很强的时效性，代表了经过实践验证的最新研究成果；三是强调实用性，有很强的指导性和可操作性，能够直接应用于临床；四是强调全面性，文章以综述为主，代表了学术界在某一学科方面的共识，而并非某个专家的个人观点；五是运用现代传媒出版技术。

限于编写加工制作时间紧迫，本套系列教材会有很多不足之处，真诚希望广大读者谅解并提出宝贵意见，我们将在今后的出版工作中加以改正。

本套教材的编辑出版得到了卫生部科教司、全国继续医学教育委员会、中华医学会各级领导以及众多专家的支持和关爱，相信本教材出版后也同样会受到广大临床医务工作者的关注和欢迎。在此一并表示感谢。

《国家级继续医学教育项目教材》编委会



TEXTBOOKS
NATIONAL PROJECT

国家级继续医学教育项目教材

《临床肿瘤学》编委会

主 编

孙 燕

副主编

储大同 吴一龙 沈镇宙

编 委 (按姓氏笔划排序)

于世英 王子平 王金万 石远凯 乔友林

刘丽影 刘叙仪 刘复生 刘淑俊 朱 军

江泽飞 余子豪 吴 宁 吴令英 宋三泰

张 力 李 进 李 凯 李 凌 李 槐

李连弟 李晔雄 周纯武 周清华 林桐榆

欧阳汉 罗荣城 金懋林 侯 梅 姜 军

姜文奇 徐兵河 殷蔚伯 焦顺昌 程书钧

蒋国梁 廖美琳 管忠震

目 录

1. 肿瘤的抗血管生成治疗研究进展 李 勇 孙 燕 张湘茹 (1)
2. 胰腺癌分子靶向治疗进展 郭春光 赵 平 (12)
3. 老年肺癌的外科治疗策略 支修益 张 建 王天佑, 等 (17)
4. 非小细胞肺癌脑转移的研究进展 郭伏平 施 野 李龙芸 (20)
5. 老年肺癌的放射治疗 王绿化 戴洪海 (28)
6. 老年肺癌化疗的进展 陈 芳 韩宝惠 (35)
7. 老年人乳腺癌治疗现状与展望 张保宁 张慧明 (44)
8. 老年乳腺癌的临床特点及治疗策略 徐兵河 (47)
9. 老年妇女乳腺癌的放射治疗 余子豪 (50)
10. 老年淋巴瘤的内科治疗 石远凯 (52)
11. 老年恶性淋巴瘤的发病特点和治疗指南 王华庆 范 倩 (58)
12. 套细胞淋巴瘤治疗进展 黄志煜 范 云 (63)
13. 老年慢性粒细胞白血病的治疗 王国蓉 邱录贵 (69)
14. 老年多发性骨髓瘤 于 力 (73)
15. 肾癌的微创治疗现状与进展 田 军 李长岭 (86)
16. 转移性肾细胞癌分子靶向治疗进展 管考鹏 李长岭 (89)
17. 老年前列腺癌的诊治策略 马建辉 田 军 (95)
18. 前列腺癌的诊治 宋恕平 (99)
19. ^{125}I 粒子组织间近距离治疗前列腺癌进展 王俊杰 (102)
20. 大肠癌耐药机制的研究进展 冉飞武 张弘纲 (107)
21. 卵巢癌中紫杉醇耐药机制与克服耐药策略的研究进展 李 宁 李 楠 吴令英 (112)
22. 头颈部恶性肿瘤的靶向治疗进展 林 华 何小慧 石远凯 (118)
23. 老年恶性骨与软组织肿瘤的诊断与治疗 牛晓辉 (123)
24. 老年黑色素瘤治疗现状与进展 郭 军 (129)

肿瘤的抗血管生成治疗研究进展

李勇 孙燕 张湘茹

中国医学科学院 中国协和医科大学 肿瘤医院内科

肿瘤治疗已经进入了分子靶向治疗时代。靶向治疗通过阻断或封闭肿瘤发生、发展过程中的关键生长因子、受体或激酶而起到稳定和调节细胞生长或抑制新生血管的作用。抗血管生成治疗是靶向治疗的重要组成部分，本文回顾分析了近年来肿瘤抗血管生成治疗的最新研究进展情况。

随着对肿瘤病理机制的深入了解和分子生物学技术的进步，新的分子靶向药物不断问世，肿瘤治疗也随之迈入了分子靶向治疗时代。靶向治疗是针对恶性肿瘤分子病理异常而设计的，通过阻断或封闭肿瘤发生发展过程中关键生长因子、受体或激酶而起到稳定和调节细胞生长或抑制新生血管的作用。医学家一直在研究和寻找理想化疗增敏剂，以期提高细胞毒效应而不良反应轻微。近期的临床研究显示一些抗新生血管药物产生了肿瘤学家梦寐以求的化疗增敏效果。

早在 100 多年前，就已发现肿瘤较相应正常组织有着更多的血管。1971 年 Folkman 提出肿瘤生长有赖于新生血管形成，相关因子刺激血管生成的信号传导，导致内皮细胞由相对静止到快速生长。随后，内皮细胞体外培养获得成功，并发现了内源性的血管生成促进因子和抑制因子。近年来，肿瘤血管生成理论发展迅速，主要包括：①肿瘤也可分泌血管生成抑制因子，如血管抑素、内皮抑素和肿瘤抑素；②“血管生成开关（angiogenic switch）”是肿瘤血管生成的早期关键事件，此步骤如得以遏制可能导致肿瘤处于休眠状态；③化疗亦有抗血管生成作用，“节拍化疗（metronomic chemotherapy）”作用更强。沙利度胺、吉非替尼、唑来膦酸等也被证实有抗血管生成作用；④抗血管生成治疗可提高化疗、放疗的有效性，可能部分是由于通过抗血管生成治疗使肿瘤血管正常化。在众多的肿瘤血管生成因子中，血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor, VEGF）至关重要。因此针对 VEGF 及其受体（VEGFR）的靶向治疗是目前肿瘤抗血管生成药物研发的重点。主要包括抗 VEGF 及 VEGFR 单克隆抗体、VEGF 受体酪氨酸激酶抑制剂（TKIs）、针对 VEGF 的多靶点小分子药物、反义核酸和 VEGF-trap 等，诸多的抗血管生成药物已陆续进入各期临床试验，VEGF 单克隆抗体 Avastin 和血管内皮抑素（Endostatin, YH-16）已在我国上市，对某些肿瘤也显示出良好的效果。抗血管生成药物主要是细胞稳定剂，作用于正常分裂的内皮细胞，与癌细胞相比，内皮细胞基因组稳定，相对静止，不易突变而耐药，无细胞毒类药物常见的骨髓抑制等优点。本文就肿瘤血管生成特点及其调控、抗肿瘤血管生成治疗研究现状、存在的问题和今后研究方向做一综述。

VEGF 和 VEGFR 的功能、调控、信号传导及其生物学意义

1989 年 Ferrar 发现并提纯了一种与肝素亲和的生长因子，能与血管内皮细胞结合促进血管生成，命名为 VEGF。VEGF 家族包括 VEGF121、VEGF165、VEGF189、VEGF206 和胎盘生长因子（placenta

growth factor, PLGF), VEGF165 是组织中最常见的表现形式。VEGFR 属于酪氨酸激酶受体, 包括 flt-1 (VEGFR1)、flk-1/KDR (VEGFR2)、FLT-4 (VEGFR3) 和 Neuropilins。VEGFR1 的主要功能是促进内皮细胞迁徙和管状结构的维持, VEGFR 是 VEGF 发挥促血管生成效应的主要受体, 可刺激内皮细胞的增殖, VEGFR3 主要参与淋巴管内皮细胞的增殖, Neuropilins 是 VEGF 特异性的共同受体。VEGF 调节内皮细胞功能, 包括促进内皮细胞的有丝分裂, 使其增殖、迁徙、分化和存活, 抑制内皮细胞的老化和凋亡, 增加微静脉、小静脉通透性, 其作用是 5-HT 的 5 万倍, 调节血管张力, 促进血管活性分子的产生, 促进淋巴管内皮细胞生长和抑制肿瘤细胞凋亡。血管生成的上调因子包括 VEGF、bFGF (basic fibroblast growth factor- α)、HGF (hepatocyte growth factor)、TNF- α (tumor necrosis factor- α)、TNF- β 、angiogenin、EGF (epidermal growth factor)、angiogenin 等, 其中最为重要的调节因子是 VEGF 和 bFGF, 在血管生成方面二者可能具有协同作用。血管生成的负性调节因子包括血小板因子-4、thrombospondin-1、金属蛋白酶抑制剂、催乳素 (prolactin)、血管抑素 (angiostatin)、内皮抑素 (endostatin)、VEGF 可溶性受体、干扰素- α (IFN- α)、胎盘增殖相关蛋白 (placental proliferin-related protein) 等。血管生成的负性和正性调节因子见表 1。血管生成的正性调节因子升高可能与实体瘤的预后差相关。

表 1 内源性血管生成负性和正性调节因子

血管生成正性调节因子	血管生成负性调节因子
生长因子/受体: VEGF, EGFR, IGF-1R, PDGF, HGF, FGF	endostatin angiostatin
微环境: 缺氧 (HIF), 低 pH, 辐射	tumstatin vasculostatin
抑癌基因: P53, P73, VHL, PTEN	IFN- α 、 β 、 γ , PF-4
细胞因子: IL-2, IL-6, PGs/COX-2, TNF- α	PF-4
癌基因: Src Bcr-Abl	thrombospondin-1, 2
转入因子: HIF-1 α , NF- κ B, AP-1	TIMP

血管生成是一个多步骤的过程, 始于诸多的血管生成因子和抗血管生成因子平衡的打破。VEGF 的分泌受缺氧、低血糖、低 pH 值、激素和某些癌基因的诱导。VEGF 与其受体结合后, 受体膜内片段磷酸化, 从而激活各种信号传导通路, 主要有 PI3K-PKB-AKT 传导通路 (磷酸肌醇 3 激酶-蛋白激酶 B)、Ras-MAPK 传导通路 (mitogen-activated protein kinase, 丝裂酶原激活的蛋白激酶)、FAK-Paxillin 传导通路 (focal adhesion kinase, 黏着斑激酶-桩蛋白) 和 PLC-DAG-PKC-Raf-MEK-MAPK 传导通路 (磷脂酶 C-甘油二酯-蛋白激酶 C-胞外信号调节激酶) 等。VEGF 等血管生成因子促使内皮细胞结构改变, 细胞增殖, 分泌蛋白酶降解基底膜和细胞外基质 (ECM), 在这个过程中, ECM 结构重塑 (remodel), 整合素 (integrins) 介导 ECM 和迁徙的内皮细胞相互作用形成血管新芽, 内皮细胞增殖, 肿瘤微血管分化和成型。最近有学者提出肿瘤可以不依赖内皮细胞, 形成具有管腔样循环结构, 称之为血管生成拟态 (vasculogenic mimicry, VM), 肿瘤细胞通过自身变形模拟内皮细胞与 ECM 相互作用, 并可模拟血管壁结构形成管道系统。VM 对传统肿瘤血管形成理论提出了挑战, 同时也是其重要的补充。

肿瘤新生血管明显别于正常血管, 如窦状血管、巨大毛细血管、排列紊乱、扭曲变形、异常的动静脉吻合等, 无效循环增加, 缺乏完整的周细胞 (pericyte) 而使血管“疏漏 (leaky)”。肿瘤缺乏侧支循环潜能及有效毛细血管密度下降, 促进了肿瘤乏氧和酸中毒, 使之对放疗敏感性下降。肿瘤血管呈“疏漏”状态, 大分子溢出, 较差的淋巴和血液回流导致肿瘤组织间流体静压 (IFPS) 升高, 肿瘤灌注下降, 阻碍化疗药物特别是大分子药物或免疫细胞的输送和扩散。VEGF 的功能及生物学意义见图 1。

抗血管生成药物分类及其主要作用机制

肿瘤血管生成是一个涉及多种细胞增殖、凋亡、迁徙、整合、ECM 降解以及结构重塑的复杂过程。故针对该过程的任一环节在理论上均可阻断血管的生成。血管生成抑制剂主要包括内皮细胞抑制剂、VEGF 和 VEGFR 单克隆抗体或小分子酪氨酸激酶抑制剂、ECM 降解抑制剂、黏附分子抑制剂和细胞信号传导抑制剂等。表 2、3 列举了抗血管药物及其主要作用机制。

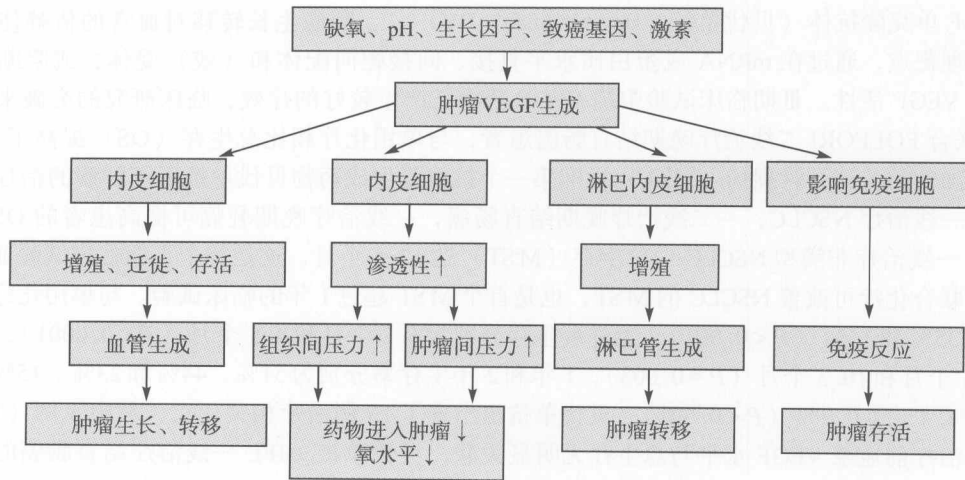


图1 VEGF 功能及生物学意义

表2 靶向 VEGF 药物及其主要作用机制

药物	分类	作用靶点	临床应用
Bevacizumab	单抗	VEGF	上市
IMC-1C11	单抗	VEGFR-2	I 期
ZD6474	TKI	VEGFR-2, EGFR, RET	III 期
Vatalanib (PTK787)	TKI	VEGFR, PDGFR- β , C-Kit	III 期
SU11248 (Sunitinib)	TKI	VEGFR2, PDGFR- β , FLT3, C-Kit	上市
SU011248 (Sorafenib)	TKI	Raf, VEGFR2, PDGFR- α/β	上市
SU6668	TKI	VEGF, bFGF, PDGF	II 期
SU5416 (Semaxinib)	TKI	VEGFR-2 (Flk-1/KDR) C-Kit	疗效差已中止
AE-941 (Neovastat)	unknow	竞争 VEGF 与其受体结合	III 期
Angiozyme	Ribozyme	VEGFRmRNA	II 期
VEGF-Trap	可溶性 VEGFR	竞争 VEGF 与其受体结合	II 期

表3 作用于其他通路的抗血管生成药物

分类	药物	机制
细胞外基质降解抑制剂	Marimastat, TIMP, Prinomastat	MMP 抑制剂
黏附分子抑制剂	Vitaxin, EMD 121974	抑制整合素
内皮细胞抑制剂	Endostatin, Angiostatin, Tumostatin Vasostatin, TNP-470, Thalidomide, Linomide, IFN- α/γ	抑制内皮细胞增殖、迁徙, 诱导凋亡
信号传导抑制剂	Benistein LY900003	广谱 TKI PKC- α 抑制剂
非特异性抑制剂	Celecoxib, Rofecoxib	COX-2 抑制剂

一、肿瘤抗血管生成药物的Ⅲ期临床研究

1. VEGF 单克隆抗体 (贝伐单抗, Bevacizumab, BV) 肿瘤生长转移对血管的依赖使之成为肿瘤治疗的合理靶点, 通过在 mRNA 或蛋白质水平直接、间接靶向配体和 (或) 受体, 或阻断下游信号传导来抑制 VEGF 活性。Ⅲ期临床试验中抗 VEGF 药物已产生较好的疗效, 临床研究的突破来自贝伐单抗 (BV) 联合 FOLFORI 二线治疗晚期结直肠癌患者, 与单用化疗相比总生存 (OS) 提高了 4.7 个月。鉴于此, 美国食品与药品管理局 (FDA) 批准第一个抗血管生成药物贝伐单抗用于肿瘤的治疗。贝伐单抗联合化疗一线治疗 NSCLC, 一二线治疗晚期结直肠癌, 一线治疗晚期乳癌可提高患者的 OS。贝伐单抗联合 PCb 一线治疗非鳞型 NSCLC 中位生存 (MST) 达 12.5 个月, 这是首个Ⅲ期临床试验证实了抗血管生成药物联合化疗可改善 NSCLC 的 MST, 也是首个 MST 超过 1 年的临床试验。与单用化疗相比, 有效率分别为 35% 和 15% ($P < 0.001$), 无进展生存分别为 6.2 个月和 4.5 个月 ($P < 0.0001$), 中位生存分别为 12.3 个月和 10.3 个月 ($P = 0.003$), 1 年和 2 年生存率分别为 51%、44% 和 23%、15%, 出血发生率分别为 4.4% 和 0.7% ($P < 0.001$), 贝伐单抗组出现了 15 例治疗相关死亡, 其中 5 例 (1.2%) 死于肺出血。治疗前血浆 VEGF 水平与总生存无明显关联, 贝伐单抗 ± IFL 一线治疗结直肠癌的亦未发现这种相关性。亚组分析显示, 女性患者或许不能从贝伐单抗中获益, 血浆中可溶性细胞内黏附分子 (ICAM) 和贝伐单抗的疗效相关, 低水平 ICAM 的缓解率较高水平 ICAM 好, 为 29% 和 13% ($P = 0.03$), 同时低表达 ICAM 的 1 年生存率也较好 (65% vs 25%, $P = 0.00005$)。贝伐单抗联合 FOLFOX4 二线治疗晚期结直肠癌, 与单用化疗相比亦延长 OS 2.1 个月。贝伐单抗联合化疗二线治疗 NSCLC 的临床价值尚不确切。尽管贝伐单抗 + 泰素一线治疗晚期乳腺癌, 改善了有效率, 提高了总生存, 但贝伐单抗 + 化疗二线治疗晚期乳癌仅提高 PFS, 但未能改善 OS。贝伐单抗联合化疗的Ⅲ期临床试验结果见表 4。

表 4 VEGF 特异性单克隆抗体 BV 联合化疗完成的Ⅲ期临床试验结果

肿瘤类型	既往治疗	方案	入选病例	结果	不良反应
晚期乳癌	A/T/H 复治	capecitabine ± BV (15 mg/kg) (3 周方案)	462	RR (19.8% vs 9.1, $P = 0.001$) PFS (4.86 个月 vs 4.17 个月, NS) OS (15.1 个月 vs 14.5 个月, NS)	高血压 蛋白尿 血栓 出血
结直肠癌	初治	IFL ± BV (5 mg/kg) (2 周方案)	813	RR (44.8% vs 34.8%, $P = 0.004$) PFS (10.6 个月 vs 6.2 个月, $P < 0.001$) OS (20.3 个月 vs 15.6, $P < 0.001$)	高血压 血栓 出血 穿孔
NSCLC 非鳞癌	初治	PCb ± BV (15 mg/kg) (3 周方案)	878	RR (27.2% vs 10.0%) PFS (6.4 个月 vs 4.5 个月, $P < 0.0001$) OS (12.5 个月 vs 10.2 个月, $P < 0.007$)	高血压 血栓 出血
结直肠癌	5-FU/Iri 复治	FOLFOX4 ± BV (10 mg/kg) (2 周方案)	829	RR (21.8% vs 9.2%, $P = 0.0001$) PFS (7.2 个月 vs 4.8 个月, $P < 0.0001$) OS (12.9 个月 vs 10.8 个月, $P < 0.001$)	高血压 出血 穿孔
乳腺癌 (E2100)	初治	PTX ± BV (10 mg/kg) (2 周方案)	722	RR (28.2% vs 14.2%, $P < 0.0001$) PFS (10.97 个月 vs 6.1 个月, $P < 0.001$) OS: N/A	高血压 蛋白尿 出血

注: NS: 差别无统计学意义; BV: 贝伐单抗

2. VEGF 受体酪氨酸激酶抑制剂 VEGF 受体酪氨酸激酶抑制剂 (VEGFR TKIs) Vatalanib 联合化疗一线或二线治疗晚期结直肠癌未能明显改善疗效、提高生存。然而, 单药多靶点 TKI Sorafenib 治疗肾癌, Sunitinib 治疗胃肠道间质瘤却可明显延长二者的 PFS。多个多靶点抗 VEGFR TKIs 药物如 SU5416、Vatalanib 等联合化疗没有改善患者的生存, 如 Vatalanib 联合 FOLFOX4 一线治疗晚期结直肠癌 (CON-

FIRM1) 未能改善患者 PFS, 联合 FOLFOX4 二线治疗晚期结直肠癌 (CONFIRM2) 亦未能改善患者 OS。多靶点药物 Sorafenib 是针对 VEGFR2、VEGFR3、PDGFR、Raf、c-Kit、FLT3 酪氨酸激酶拮抗剂, 临床前的模型中可明显抑制肿瘤生长和血管形成。Ⅲ期临床试验治疗晚期肾癌, 与安慰剂相比, Sorafenib 明显延长患者的 PFS, 提高有效率。另一个多靶点小分子药物 Sunitinib 主要针对 VEGFR2、c-Kit、PDGFR、FLT-3 激酶抑制剂, 在一项Ⅲ期临床试验中, 治疗 Imatinib 耐药的晚期胃肠道间质瘤 (GIST), 与安慰剂相比, Sunitinib 明显延长患者的 TTP。Sunitinib 治疗晚期肾癌也取得了令人满意的疗效。

表 5 VEGF 受体多靶点酪氨酸激酶抑制剂Ⅲ期临床试验结果

肿瘤类型	入选标准	方案	作用靶点	病例数	结果
结直肠癌	初治晚期	Vatalanib ± FOLFOX4	VEGFR1, 2, 3 PDGFR-β C-Kit	1168	PFS (-)
结直肠癌	二线晚期	Vatalanib ± FOLFOX4	同上	>1 000	PFS (-)
肾癌	晚期肾癌	Sorafenib/Placebo	Raf 激酶 VEGFR2 PDGFR-α, β	> 900	PFS (24 周 vs 12 周, $P<0.01$)
胃肠道间质瘤	二线晚期	Sunitinib/Placebo	VEGFR2 PDGFR-β FLT3 C-Kit	312	PFS (6.3 个月 vs 1.5 个月, $P<0.01$)

二、抗 VEGF 治疗的作用机制

由表 4、5 可以看出, Ⅲ期临床试验中, 抗血管生成药物单独或联合化疗竟产生了扑朔迷离的结果。各种抗血管生成药物其作用机制究竟是什么? 抗血管生成药物本身没有或少有细胞毒作用, 其增加化疗药物抗肿瘤的疗效既往认为是抑制新生血管的形成而阻止肿瘤的生长。然而, 目前认为抗 VEGF 药物主要作用机制是正常化肿瘤血管及其微环境。贝伐单抗能有效减少肿瘤血管数量, 血管数量的减少可导致化疗药物和氧气传输的减少从而拮抗化疗和放疗的疗效, 很多临床前研究也证实了这种拮抗作用的存在。但一定剂量的贝伐单抗可抑制新生血管的形成, 修剪不成熟的肿瘤血管, 减少通透性, 降低间质压力 (interstitial fluid press, IFP), 改善乏氧和血流灌注。另外可能的机制是贝伐单抗能直接杀灭表达 VEGF 受体的癌细胞, 但无论何种机制单药贝伐单抗显然不具备完全杀灭肿瘤的能力, 最终导致血管匮乏影响药物的传输, 肿瘤通过其他血管生成通路形成血管而使之继续生长。贝伐单抗联合化疗在一些临床研究的成功, 说明二者具有协同作用, 肿瘤血管正常化后, 间质压力降低, 可以使化疗药物和靶向药物更好更多并均一地传输, 氧气灌注的改善可能使肿瘤增殖加速, 提高对化疗药物的敏感性, 抑制或延缓耐药细胞的产生。化疗药物对增殖的内皮细胞具有杀伤作用, 可能也具有血管正常化作用。贝伐单抗可以显著降低 MVD, 但没有明显降低 FDG 的摄取, 这或许说明正常化的血管可以更为有效地传输 FDG。然而, 贝伐单抗联合 Capecitabine 二线治疗晚期乳腺癌并没有获得生存上的益处, 其可能的原因是反复化疗产生高度耐药, 在此过程中其他非 VEGF 血管生成机制表达增多。随后贝伐单抗联合 PTX 一线治疗乳腺癌取得了较好效果, 这部分证实了上述假说。贝伐单抗 + 化疗二线治疗结直肠癌患者却获得了较好疗效, Vatalanib 联合化疗治疗肠癌患者结果为何阴性? 原因可能是剂量不够, Vatalanib 的 $t_{1/2}$ 约为 6 h, 而贝伐单抗为 20 d, 另外可能的原因是 Vatalanib 作用于血管周细胞的 PDGFR-β, PDGF-PDGFR-β 轴通过招募血管周细胞可以使血管稳定和成熟, 阻断 PDGFR-β 可能干扰血管正常化。阻断血管周细胞的招募使血管成熟受阻, 过多对血管修剪, 血管匮乏, 使抗血管生成药物不能与化疗药物起协同作用。

1. 肿瘤逃逸抗 VEGF 治疗的可能机制 肿瘤的早期阶段即可有 VEGF 的表达, 它可以由微环境如缺氧、低 pH 值触发, 亦可以因 K-ras、P53、HER-2 等基因突变引起, 并可持续于肿瘤的各个阶段。尽管抗血管生成药物在临床实践中取得了可喜的效果, 但如果抗 VEGF 单药不能充分杀灭所有的肿瘤细

胞，或肿瘤细胞对联合化疗药物高度抗拒，肿瘤即可逃逸抗 VEGF 治疗，因此有效的化疗药物应该和有效的抗血管生成药物联合。肿瘤有多种机制逃逸抗 VEGF 治疗，即使抗血管生成药物和化疗药物起着协同抗肿瘤作用，肿瘤复发转移仍可能发生，机制可能有：①长期或高剂量抗 VEGF 治疗一方面可增加不良反应，还可引起血管不足，减少药物的传输；②肿瘤利用其他非 VEGF 通路导致新生血管形成；③内皮细胞获得基因组的不稳定性；④癌细胞克隆获得对化疗药物的耐药等。VEGF 亦可作为骨髓祖/干细胞的趋化因子从而促进新生血管的形成。放疗、抗 VEGF 治疗本身亦可增加 VEGF 的产生或聚集。某些肿瘤细胞可直接形成不需要内皮细胞参与的“血管网”形成血管“拟态”，这将使以肿瘤血管内皮细胞为靶点的药物难以奏效。

2. 肿瘤血管生成其他的信号传导通路 目前的抗血管生成治疗主要作用靶点为“VEGF-VEGFR”轴，其他因子可能迅速取代 VEGF 从而导致抗血管生成治疗耐药，肿瘤得以重新生长，除内皮细胞外，肿瘤细胞本身可依赖自分泌环与 VEGF 结合，骨髓前体组细胞在内皮细胞形成新生血管过程中也有作用。最近，有研究认为“肿瘤细胞-炎症细胞-内皮细胞”轴的相互作用在肿瘤的进展中扮演重要角色，这个轴是肿瘤治疗的潜在靶点。有学者把肿瘤的概念定义为“永不愈合的伤口（wounds that never heal）”。炎症信号传导通路，如细胞因子及其受体、趋化因子、NF- κ B 家族分子、COX-2 和前列腺素、Toll 样受体等都可参与肿瘤血管的形成。很多实验室证实多种潜在的肿瘤预防药物可干扰炎症因子 NF- κ B 的活性，从而抑制 AKT 激活，导致新生血管受阻。参与新生血管的其他通路还有 FGF、PDGF、METR、Tie 和 IGF 等；EGF-EGFR 传导通路亦有此作用，如抑制 EGFR 有抗血管生成的作用，HER-2 单克隆抗体 Hecertin 有一定程度的心脏毒性，VEGF 阻断也常使心血管事件的发生风险升高。整合素 α v β 3 在激活内皮细胞中发挥一定作用，其参与新生血管形成的传导通路始于 FAK 激酶的激活，促使腔管形成、延长和塑形。整合素 α v β 3 对游走的内皮细胞和胞外基质的黏附过程起着关键作用。VitaxinTM 是一种人源化的单克隆抗体，对 α v β 3（玻璃粘连蛋白受体）有特异性抑制作用，可抑制内皮细胞增值和肿瘤生长。I 期临床试验中 VitaxinTM 耐受性良好，但活性一般。II 期临床试验表明 VitaxinTM 单药和 VitaxinTM 联合 DTIC 治疗转移性黑色素瘤疗效较好，中位生存期、1 年生存率单药组和联合组分别为 12.7 个月和 9.4 个月及 53% 和 42%。蛋白酶，特别是基质金属蛋白酶及其抑制物亦可作为血管生成信号系统的调节分子。

三、抗 VEGF 治疗的生物标志物

靶向治疗越来越多的应用于临床实践中，这迫切需要各种方法来指导靶向治疗的选择并评估其疗效，以期符合患者及其特定的肿瘤生物学特征。但目前尚无明确的生物标志物来预测抗 VEGF 治疗的疗效。贝伐单抗联合 FOLFORI 治疗晚期肠癌生存受益患者与 K-ras、BRAF 和 P53 突变无关，和 P53、VEGF、血小板反应蛋白-2（thrombospondin-2）表达无关，与治疗前 MVD 无关。肿瘤组织活检是一种常规的诊断和判断预后的方法，可鉴别有价值的生物标志物来预测治疗效果，但肿瘤的异质性和体外分析不能充分代表患者、肿瘤及其治疗相互作用的复杂性，使之具有明显的不确定性。肿瘤组织间质流体压力（IFP）和组织氧合可以反应血管功能和药物的传输，这些指标或许能有效地反应抗 VEGF 治疗的疗效。低侵袭性的方法包括蛋白浓度的变化，如在小鼠实验中发现，阻断 VEGFR2 可导致血浆 VEGF 浓度显著升高。贝伐单抗也增加了肠癌患者 VEGF 和 PIGF 浓度，降低活性的循环内皮细胞（CECs）及其祖细胞的数量。非侵袭性的方法包括动态 MRI、CT 和 PET 等，分子显像尤其是 PET/CT 作为一种尖端的成像技术能够定量测量体内肿瘤生物学参数，结合体外组织分析，可能是指导靶向治疗的理想手段。PET 较常规成像技术如 CT 等有如下优势：定量获得局部放射性示踪剂浓度及其影像，示踪剂在微量浓度下（纳摩尔-皮摩尔）即可探测肿瘤生物学信息且对其无明显干扰。FDG PET 已初步应用于临床研究以监测抗血管生成药物疗效，此外动态对比增强核磁共振（DEMRI）也可用于抗血管生成药物的疗效监测。影像学显像主要基于血流和通透性等参数，但血流具有明显的异质性，往往需要高分辨率的设备来测定肿瘤血流和血管通透性的变化。这些指标的测定在预测抗 VEGF 治疗上可能具有较好的应用前景。尿蛋白测定无创，其应用也日益增多。最好的生物标志物临床证实有效且能常规应用于临床实践。

四、抗 VEGF 药物的安全性

多数针对 VEGF 及其受体的药物无论是单药还是联合化疗都具有较好的安全性，最为常见的不良反

应是高血压,可能与其抑制 NO 的释放有关。高血压通常可控制,疲乏在多靶点 TKIs 中较单抗更为常见。贝伐单抗严重但少见的不良反应包括血栓、胃肠道穿孔、伤口愈合障碍和出血。Vatalanib 多见疲乏、眩晕、恶心等,而血栓事件少见。Sunitinib 多见疲乏、恶心、腹泻、黏膜炎和手足综合征。抗 VEGF 药物与化疗合用一个少见但值得关注的不良反应是增加了充血性心力衰竭的发病风险,如加用贝伐单抗心力衰竭的发病风险从 0.5% 增至 2.2%,主要见于接受过或与葱环内药物同时应用以及左侧胸壁放疗的患者。随着此类药物临床应用日益增多,应用时间延长,或许会出现更多不可预料的不良反应。

五、抗 VEGF 治疗在 III 期临床试验中的经验

抗 VEGF 治疗的作用机制有待进一步阐述。可能的机制包括:①修剪肿瘤血管杀灭部分肿瘤细胞;②正常化肿瘤血管和微环境;③减少内皮细胞及其祖细胞的数量。贝伐单抗与化疗联合一线治疗转移性结直肠癌、乳腺癌、非鳞型 NSCLC 可以改善患者生存率。这些结果证实了贝伐单抗通过正常化肿瘤血管和微环境而提高化疗药物的有效率。贝伐单抗+化疗治疗既往经治的晚期结直肠癌可以提高生存,但不能改善经治转移性乳癌患者的生存,原因不明,可能是由于 FOLFOX4 二线治疗结直肠癌是一个有效的治疗方案。Vatalanib 联合 FOLFOX4 没有明显改善晚期结直肠癌患者的疗效。Vatalanib 抑制肿瘤间质细胞的 PDGFR- β ,影响血管周细胞的招募,从而干扰血管正常化。多靶点抗肿瘤药物单药治疗某些肿瘤可以改善患者生存。多靶点 TKIs 如 Sunitinib 和 Sorafenib 可以阻断内皮细胞和肿瘤生长存活的信号传导通路,在临床试验中证实单药可以改善某些肿瘤的无进展生存。抗 VEGF 治疗不良反应少见,但亦可出现不良反应。与其他治疗方式相比,抗 VEGF 治疗的不良反应轻微可控。其治疗相关的严重不良反应包括肠穿孔、栓塞事件和出血,尚可影响某些具有多孔状内皮细胞器官的功能(如甲状腺、肾脏)。接受放疗的患者,由于阻断 VEGF 可能增加放疗的不良反应。临床上迫切需要生物标志物来指导抗 VEGF 单药或联合治疗。良好生物标志物可以指导选择更为有效和优化方案的设计。肿瘤组织和体液蛋白、循环血内皮细胞数量、肿瘤间质流体压力、影像学所评估的生理学参数等标志物有待临床的进一步验证。最优化的治疗能阻止肿瘤逃逸抗 VEGF 治疗,延长患者生存。能从抗 VEGF 治疗中获得最大益处的患者有待进一步筛选和鉴别,联合治疗的剂量和方案的选择应基于肿瘤生物学和有效的生物标志物。肿瘤逃逸抗 VEGF 治疗的分子和细胞学机制有待进一步阐明,以便更换有效的抗血管生成药物。

其他抗血管生成药物

1. 沙利度胺 沙利度胺 (Thalidomide) 具有抗血管生成作用,可能的机制是抑制血管生成的促进因子如 TNF- α 、IL-6、VEGF 和 bFGF 等。沙利度胺联合 Xeloda 对不可切除、复发或转移性肝癌有较好疗效。11 例患者中,1 例 CR 达 5 个月,1 例 PR 达 4 个月,5 例 SD 至少 3 个月以上。泰索帝 \pm 沙利度胺治疗激素耐药前列腺癌也产生了较好的疗效,PSA 降低 50% 以上的二者分别为 66% 和 32%。沙利度胺联合 IL-2 一线治疗晚期肾癌,沙利度胺起始 200 mg 增至 400 mg,1 次/天,IL-2 为 7×10^6 U/d,皮下注射,每周 d 1~5,连用 4 周,休息 2 周,开始纳入 15 例患者,8 例 PR,后纳入 37 例患者,可评价疗效的患者中,1 例 CR,14 例 PR,11 例稳定,将近 70% 的患者临床获益。

2. 恩度 恩度 (EndostarTM, YH-16, rh-endostatin) 是重组的人血管内皮抑素 (endostatin),能抑制血管内皮细胞增殖,促进其凋亡。III 期随机、双盲、多中心临床试验比较 NP \pm YH-16 治疗晚期 NSCLC,共纳入 493 例患者,有效率和肿瘤进展时间分别为 35.4%、19.5% ($P < 0.001$) 和 6.3 个月、3.6 个月 ($P < 0.001$)。两组不良反应发生率无显著差异。

3. 参一胶囊 参一胶囊 (Gensing, Rg3) 是人参提取的有效单体。实验研究证实具有抗肿瘤新生血管作用,抑制 MMPs 的表达,干扰内皮细胞与 ECM 的相互作用,抑制肿瘤组织 VEGF 的表达。一项 III 期随机、双盲、多中心临床试验比较 NP+Rg3 或安慰剂治疗晚期 NSCLC,有效率和中位生存时间分别为 33.3% 和 14.5% ($P = 0.011$) 和 10.0 个月、8.0 个月 ($P = 0.0088$),两组间不良反应相似。

4. ZD6474 ZD6474 (ZactimaTM, Vandetanib, 范得它尼) 是一种口服的 TKI,可抑制肿瘤细胞 EGFR、VEGFR 和 RET 酪氨酸激酶。临床前的体内实验表明,ZD6474 联合化疗药物能更为显著地抑止肿瘤生长。对肿瘤间质细胞的 PDGFR- β 轴无明显抑制作用,故 ZD6474 不干扰血管周细胞的招募,对肿瘤血管正常化无明显影响,理论上联合化疗药物有较好的优势。ZD6474 治疗化疗失败的晚期 NSCLC,