

. 综 述 .

贝伐单抗治疗复发胶质母细胞瘤的研究进展

宋贵东 综述 高之宪 审校

【关键词】胶质母细胞瘤;复发;贝伐单抗;研究进展

【文章编号】1009-153X(2015)10-0638-03 【文献标志码】B 【中国图书资料分类号】R 739.41

手术切除、术后放疗以及同步替莫唑胺化疗是治疗初发胶质母细胞瘤的标准治疗方案。对于经过标准化治疗后肿瘤进展的病人,可以采用继续手术、化疗、放疗等方法,但现在仍没有统一的治疗方案^[1]。胶质母细胞瘤是一种高度血管化的肿瘤,高度表达血管表皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)。贝伐单抗可以高度选择性的作用于 VEGF,从而达到阻断肿瘤生长的作用。最新美国国立综合癌症网络指南,已经将贝伐单抗作为临床一线药物治疗复发胶质母细胞瘤。

1 贝伐单抗治疗胶质母细胞瘤的理论基础及研究终点的选择

研究表明,VEGF 的表达与胶质母细胞瘤患者预后和肿瘤的组织类型密切相关,阻断 VEGF 可以调节肿瘤细胞的血管生成,从而阻断肿瘤生长。阻断 VEGF 的抗血管生成药的主要作用机制为:抑制新血管的生成;诱导血管内皮细胞的凋亡;阻断血细胞生成前体细胞和内皮前体细胞;影响血管的功能;直接作用于肿瘤细胞;直接作用于肿瘤干细胞的生成微环境;免疫调节;阻断表达 VEGF 的细胞或者内皮前体细胞的上调。此外,贝伐单抗还可以增加化疗药物的递送,以及减少肿瘤对化疗药物的抵抗性^[2]。

抗血管生成药物治疗胶质母细胞瘤的临床研究终点一直存有争议。一般来说,患者总体生存期是评价药物治疗效果的金标准^[3]。此外,反应率、无进展生存期也广泛地被应用。贝伐单抗或其他类似的抗 VEGF 药物可以显著地提高患者的反应率以及 6 个月无进展生存率。尽管贝伐单抗表现出明显的抗

肿瘤活性,但不能显著提高患者的总体生存期。贝伐单抗治疗复发胶质母细胞瘤生存期仅为 7~10 个月,仅略高于传统治疗方法的 5~7 个月。因此,反应率及无进展生存期并不是一个特别稳定、可靠的研究终点,而总体生存率才是抗血管生成药物治疗复发胶质母细胞瘤的合适的研究终点^[4]。

2 贝伐单抗治疗复发胶质母细胞瘤的临床方案

2.1 单独使用贝伐单抗 目前单独使用贝伐单抗治疗肾细胞癌、卵巢癌、乳腺癌等实体肿瘤取得了良好的治疗效果。因而贝伐单抗也被广泛地应用于治疗复发胶质母细胞瘤的临床临床试验中,以期在控制肿瘤的生长同时降低药物的副作用。由 BRAIN 开展的一项前瞻性随机非对照 II 期临床试验中,167 例病人随机单独给予贝伐单抗 10 mg/kg 或者联合伊立替康 340 mg/m² 或 125 mg/m² (根据病人是否服用酶诱导抗癫痫药物),研究结果显示,单独使用贝伐单抗治疗复发胶质母细胞瘤病人的 6 月无进展生存率为 42.6% (95%CI: 29.6~55.5%), 平均总体生存期为 9.2 月 (95%CI: 8.2~10.7 月)^[5]; 病人 12~, 18~, 24~, 30 个月的生存率分别为 38%, 24%, 16%, 和 11%; 51.2% 的病人发生了 ≥3 级的不良反应, 包括高血压 (10.7%), 静脉血栓 (3.6%), 伤口愈合不良 (2.4%) 以及动脉血栓 (3.6%), 其中 2 例因感染以及肺栓塞死亡, 4 例因不良反应严重而停药。Kreisl 等^[6] 开展的一个 II 期临床试验也获得了理想的效果, 病人的 6 月无进展生存率达到了 29%。另一项 II 期临床试验结果显示, 单独应用贝伐单抗治疗复发胶质母细胞瘤, 50 例病人的 6 月无进展生存率为 25%, 患者的总体生存期为 6.5 个月。

2.2 贝伐单抗联合化疗 一系列的研究证实贝伐单抗联合化疗药物治疗复发胶质母细胞瘤可以取得显著的治疗效果。BRAIN 开展的 II 期临床试验中, 联合使用贝伐单抗和伊立替康患者 6 月无进展生存

率为 50.3%, 平均中位生存期为 8.9 月, 6 个月随访过程中, 病人总体反应率为 37.8%。27 个月随访过程中, 病人 12~, 18~, 24~, 30 个月的生存率分别为 38%, 18%, 17%, 16%; 单独使用贝伐单抗的患者的 6 月无进展生存率为 42.6%, 整体反应率为 28.8%, 联合伊立替康应用贝伐单抗患者的平均中位生存期与单独应用贝伐单抗之间无明显统计学差异; 联合使用组病人(79 例), 最常见的 ≥ 3 级的不良反应是抽搐(13.9%), 白细胞中性粒细胞减少(8.9%), 乏力(8.9%), 有 17.7% 的病人因为严重的不良反应而停药, 其他 ≥ 3 级的副作用还包括动脉血栓、伤口愈合不良、静脉血栓、胃肠道穿孔、颅内出血, 1 例病人因抽搐而死亡^[5]。虽然此项研究并非是比较贝伐单抗单独与联合用药之间的临床结果差异而设计的。这个结果表明单独应用贝伐单抗可以降低由其引起的副作用。

另外的一项前瞻性 II 期临床试验中, 35 例复发胶质母细胞瘤的患者被随机分为两组, 第一组(23 例)接受两周一次的贝伐单抗, 剂量为 10 mg/kg 同时联合使用伊立替康; 另一组(12 例), 每三周一次接受贝伐单抗治疗, 剂量为 15 mg/kg, 同时在第 1, 8, 22, 29 天使用伊立替康, 两组的疗程为 6 周; 两组中服用酶诱导抗癫痫药物的患者伊立替康的用量为 340~350 mg/m², 有使用的患者伊立替康的用量为 125 mg/m²; 35 例患者的 6 月无进展生存率为 46%, 6 月整体生存率为 70%, 两组患者的结果无统计学差异; 贝伐单抗联合伊立替康方案的副作用比较明显, 但病人可以耐受; 35 例患者中有 31% 因为副作用停止了治疗, 其中包括 4 例血栓形成, 2 例 2 级蛋白尿, 4 例 2 级乏力, 1 例中枢神经系统出血^[7]。

许多 II 期临床试验、回顾性分析、连续性病例报道的数据结果证实了贝伐单抗联合伊立替康治疗复发胶质母细胞瘤的有效性^[8,9]。一项 Meta 分析结果显示联合伊立替康应用贝伐单抗治疗复发胶质母细胞瘤虽然不能提高患者的总体生存期并且增加了病人的副反应以及停药率, 但因其可以显著提高患者无进展生存期以及反应率, 提高了患者的生存质量, 因而推荐根据患者的自身反应, 联合伊立替康和贝伐单抗^[10]。

目前许多中心正在开展贝伐单抗联合何种化疗药物可以达到最佳效果的研究, 但至今仍未得出最佳选择。一项 II 期临床试验结果显示, 贝伐单抗联合替莫唑胺密集化疗(75~100 mg/m², 1~21 d 连续使用)治疗复发胶质母细胞瘤, 病人的 6 月无进展生存

率为 40%(95% CI: 26%~52%), 总体反应率 21%, 总体生存期为 9.4 个月^[11]。

2.3 贝伐单抗联合放疗 近年来, 随着人们对胶质母细胞瘤肿瘤形成分子机制理解的不断深入, 贝伐单抗作为潜在的放疗增敏剂应用于临床研究中。临床研究模型证实肿瘤血管通过上调 VEGF 表达而降低放疗的敏感性^[12]。贝伐单抗还可以通过降低肿瘤间液压力、提高正常血管的功能等提高肿瘤化疗的敏感性^[13]。最近的研究结果也证实了贝伐单抗联合放疗治疗复发胶质母细胞瘤的有效性。20 例复发胶质母细胞瘤患者应用贝伐单抗(10 mg/kg, 两周一次)联合立体定向放疗(30 Gy, 分割剂量 6 Gy \times 5), 病人的 6 月无进展生存率为 65%, 6 月无进展生存期 7.3 个月, 总体生存期 12.5 月; 而且贝伐单抗联合放疗的副作用与贝伐单抗联合化疗相当^[14]。

2.4 贝伐单抗联合其他抗血管生成药 肿瘤血管生成涉及其它很多分子和受体, 针对肿瘤血管生成因子的药物的作用靶点包括抗血管内皮生长因子及其受体、血小板源性生长因子家族、整合素、组蛋白脱乙酰酶等。有些药物在临床实验研究中表现出很好的有效性, 而它们在联合贝伐单抗使用时的作用仍待确定^[15]。

3 使用贝伐单抗治疗后胶质母细胞瘤再复发的治疗

贝伐单抗停药后, 肿瘤生长会快速反弹, 病人的临床症状会急剧恶化。一项 II 期临床试验中, 使用过贝伐单抗后的患者, 再次复发时患者的预后比之前未使用贝伐单抗的患者更差, 患者的总体生存期分别为 4 个月和 8 个月^[16]。回顾性分析也证实, 使用过贝伐单抗等抗血管生成药物后的胶质母细胞瘤患者对含有或不含有贝伐单抗的治疗的反应很差^[17]。这可能是应用抗血管生成药物改变了肿瘤的表型。对于抗血管生成药物治疗后复发患者的治疗方案仍待进一步研究。因此, 在使用贝伐单抗时除非病人发生严重的副作用, 不能擅自停药。应在肿瘤未发生进展的情况下坚持长程用药。

4 贝伐单抗治疗的临床经验

贝伐单抗推荐的使用方法是静脉滴注, 剂量为 10 mg/kg, 每两周一次。使用酶诱导抗癫痫药物的患者无需减量, 联合使用抗凝药物不会增加患者颅内出血的风险^[18]。

与使用贝伐单抗相关的严重副作用主要有颅内出血、伤口愈合不良、胃肠道穿孔, 其他的常见副作

用还包括高血压、蛋白尿、动静脉血栓。在应用贝伐单抗前应常规检测血压,每个疗程中应密切监测患者尿蛋白及肌酐水平。

尽管新的治疗方案不断涌现,复发胶质母细胞瘤患者的预后依然很差。随着人们对胶质母细胞瘤发生机制及对 VEGF 等血管生成因子信号传导通路认识的不断加深,越来越多的抗血管生成药物被研发出来应用于临床和临床研究中。目前应用最广泛的抗血管生成因子是贝伐单抗,美国国立综合癌症网络指南已经推荐使用贝伐单抗单药或联合其他化疗药物治疗复发胶质母细胞瘤。

临床研究结果证实了贝伐单抗联合放疗、化疗治疗复发胶质母细胞瘤的有效性,而贝伐单抗联合何种治疗方案可以达到最佳治疗效果有待进一步的临床研究。另外,关于贝伐单抗使用的时机、剂量也未形成统一的意见,需要大规模、多中心、临床随机对照研究加以证实。

【参考文献】

- [1] Franceschi E, Tosoni A, Bartolini S, *et al.* Treatment options for recurrent glioblastoma: pitfalls and future trends [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2009, 9(5): 613–619.
- [2] Chamberlain M. Evolving strategies: future treatment of glioblastoma [J]. *Expert Rev Neurother*, 2014, 11(4): 519–532.
- [3] Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials [J]. *Oncologist*, 2008, 13 Suppl 2: 19–21.
- [4] Franceschi E, Agati R, Brandes AA. End points for Phase II trials in recurrent glioblastoma: the cornerstone for a new era [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2011, 11(11): 1713–1717.
- [5] Johansson F, Ekman S, Blomquist E, *et al.* A review of dose-dense temozolomide alone and in combination with bevacizumab in patients with first relapse of glioblastoma [J]. *Anticancer Res*, 2012, 32(9): 4001–4006.
- [6] Kreisl T N, Kim L, Moore K, *et al.* Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(5): 740–745.
- [7] Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JN, *et al.* Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme [J]. *Ann Oncol*, 2013, 32(7): 2003–3006.
- [8] Narayana A, Kelly P, Golfinos J, *et al.* Antiangiogenic therapy using bevacizumab in recurrent high-grade glioma: impact on local control and patient survival [J]. *J Neurosurg*, 2009, 110(1): 173–180.
- [9] Poulsen H S, Grunnet K, Sorensen M, *et al.* Bevacizumab plus irinotecan in the treatment patients with progressive recurrent malignant brain tumours [J]. *Acta Oncol*, 2009, 48(1): 52–58.
- [10] Cao Y, Tan A, Gao F, *et al.* A meta-analysis of randomized controlled trials comparing chemotherapy plus bevacizumab with chemotherapy alone in metastatic colorectal cancer [J]. *Int J Colorectal Dis*, 2009, 24(6): 677–685.
- [11] Verhoeff J J, Lavini C, van Linde M E, *et al.* Bevacizumab and dose-intense temozolomide in recurrent high-grade glioma [J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(8): 1723–1727.
- [12] Gorski D H, Beckett MA, Jaskowiak NT, *et al.* Blockage of the vascular endothelial growth factor stress response increases the antitumor effects of ionizing radiation [J]. *Cancer Res*, 2014, 59(14): 3374–3378.
- [13] Bao S, Wu Q, McLendon RE, *et al.* Glioma stem cells promote radioresistance by preferential activation of the DNA damage response [J]. *Nature*, 2006, 444(7120): 756–760.
- [14] Gutin PH, Iwamoto FM, Beal K, *et al.* Safety and efficacy of bevacizumab with hypofractionated stereotactic irradiation for recurrent malignant gliomas [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 75(1): 156–163.
- [15] Bleeker F E, Molenaar R J, Leenstra S. Recent advances in the molecular understanding of glioblastoma [J]. *J Neurooncol*, 2012, 108(1): 11–27.
- [16] Quant EC, Norden AD, Drappatz J, *et al.* Role of a second chemotherapy in recurrent malignant glioma patients who progress on bevacizumab [J]. *Neuro Oncol*, 2009, 11(5): 550–555.
- [17] Iwamoto FM, Abrey LE, Beal K, *et al.* Patterns of relapse and prognosis after bevacizumab failure in recurrent glioblastoma [J]. *Neurology*, 2009, 73(15): 1200–1206.
- [18] Chamberlain M C. Emerging clinical principles on the use of bevacizumab for the treatment of malignant gliomas [J]. *Cancer*, 2010, 116(17): 3988–3999.

(2014-12-04 收稿, 2015-01-07 修回)