放射治疗联合抗血管生成药物治疗肿瘤的研究进展

The Advances in Radiotherapy Combined with Anti-angiogenic Agents for Cancer

PENG Fang, CHEN Ming

彭　芳，陈　明

(华南肿瘤学国家重点实验室，中山大学肿瘤医院，广东 广州 510060)

摘　要：随着对肿瘤血管和肿瘤微环境研究的深入以及抗血管生成药物对放射生物学机制影响的进一步认识，出现了许多联合放疗和抗血管生成药物的临床前期研究和临床试验，初步验证了这种联合治疗模式的可行性和疗效。文章就放疗联合抗血管生成药物治疗肿瘤的临床前期和临床研究的初步结果作一综述。

主题词：肿瘤；放射疗法；抗血管生成治疗；血管内皮生长因子

中图分类号：R730.5　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：1671-170X(2012)12-0905-04

实体肿瘤的生存、生长和转移有赖于肿瘤的血管。对肿瘤血管病理机制研究的不断深入催生了抗血管生成的新药不断问世，为肿瘤治疗开辟了一个新领域。放射治疗是恶性肿瘤的主要治疗手段之一，近年来不断有研究提示放射治疗联合抗血管生成药物能够提高抗肿瘤效果[1]。这种联合作用的机制很复杂，涉及到肿瘤细胞本身和肿瘤微环境(包括氧供状态、基质和血管)。明确这些机制有助于指导临床制定放射治疗与抗血管生成联合应用的方案。本文对这一领域的临床前期和临床研究结果作一综述。

1　肿瘤乏氧与放射治疗

乏氧是实体肿瘤内普遍存在的现象，它降低了肿瘤细胞对放化疗的敏感性，是影响疗效的重要因素。肿瘤乏氧主要的发生机制有：①肿瘤内微血管结构和功能的严重异常导致灌注限制性缺氧（即急性缺氧）；②快速增大的肿瘤内血管密度相对不足使氧扩散的距离增加，导致弥散限制性缺氧（即慢性缺氧）；③与肿瘤本身或治疗相关的贫血使血液中的氧含量减少(即贫血性缺氧)[2,3]。

基金项目：国家自然科学基金项目(81172116)；广东省科技计划项目(2009B030801154)。

通讯作者：陈　明，教授，博士生导师，硕士；中山大学肿瘤医院放疗科，广东省广州市东风东路651号(510060)；E-mail：gzcm@263.net。

收稿日期：2012-07-26

2　肿瘤的血管生成及其调控

血管不仅为肿瘤提供丰富的营养和氧，运走代谢产物，还决定肿瘤的病理生理、生长、侵袭、转移和对各种治疗的反应。肿瘤血管具有异常的组织结构和功能。肿瘤血管结构紊乱主要表现为微血管密度增加，形态迂曲、膨胀、多枝分叉；血管壁薄，有许多裂隙；内皮细胞形态异常，重叠生长，突入管腔；周细胞形态异常，连接松散甚至缺如；基底膜厚薄不均。这种结构异常导致血流紊乱，灌注障碍，渗漏增加，组织间隙液压增高，阻碍药物和氧气的输送和扩散[3]。

肿瘤的血管生成是多种促血管生成因子和抗血管生成因子失衡的结果[4]。其中血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor，VEGF）是肿瘤血管生成最重要的刺激因子。VEGF能够维持内皮细胞的存活，诱导其增殖和迁移，募集骨髓源性造血祖细胞或干细胞诱导血管形成，增强血管通透性[5]。最近的研究还发现VEGF是周细胞功能和血管成熟的负性调节因子[6]。

3　放射诱导肿瘤血管生成

研究证实放射线引起VEGF表达升高，激活细胞内多种信号转导通路，这些通路的激活可促进肿瘤血管生成[7,8]。放射诱导肿瘤血管生成是肿瘤产生

放射抵抗性的重要原因,影响放射的顺应性,限制放疗在临床上的进一步应用。多种内源性血管生成相关因子的表达明显上调,是放射线抵抗的重要机制。Gorski 等[9]研究证实抗 VEGF 单克隆抗体可抵消 VEGF 水平升高引起的放疗抵抗。因此,有效的抗肿瘤血管生成的生物靶向治疗可能解决放疗抗拒这一难题,与放疗联用能获得比单纯放疗更显著的疗效。

4 抗肿瘤血管生成治疗

1971 年,Folkman 首次提出肿瘤生长和转移是血管依赖性的,阻断肿瘤血管生成是遏止肿瘤生长的有效策略。抗血管生成治疗策略包括针对血管生长因子、血管内皮细胞、金属蛋白酶、整合素等等。抗血管生成治疗与传统治疗相比有如下潜在优势:①独特性:抗肿瘤机制独特,可协同其他疗法;②稳定性:血管内皮细胞基因稳定,不易耐药;③低毒性:针对新生血管,对正常组织影响小;④直接性:肿瘤血管是靶点,药物易于到达并在局部形成较高浓度;⑤广谱性:肿瘤生长的血管依赖性为所有肿瘤共性,抗血管生成治疗具有广谱性。

近年来,越来越多的抗血管生成药物被研发出来,部分已用于临床。2004 年,贝伐单抗(bevacizumab,avastin)获美国 FDA 批准用于临床,是一种针对 VEGF 的重组人源化单克隆抗体。ECOG4599[10]是一项贝伐单抗与化疗药物联合治疗非鳞癌性非小细胞肺癌(NSCLC)患者的大型Ⅲ期临床研究。该研究对贝伐单抗联合紫杉醇+卡铂(CP+B)与单纯紫杉醇+卡铂(CP)化疗进行比较。结果显示,两组中位生存期分别为 12.5 个月 *vs* 10.2 个月(P=0.007)。两组无进展生存期分别为 6.4 个月 vs 4.5 个月 (P<0.0001),有效率分别为 27.2% *vs* 10.0%(P<0.0001)。贝伐单抗的Ⅲ期临床试验中,与氟尿嘧啶为基础的常规化疗联合使用,使结直肠癌患者中位生存期延长了 4.7 个月[11]。贝伐单抗的成功使抗血管生成治疗的理论由假说变成现实,具有划时代的意义,目前已被批准用于晚期结直肠癌、NSCLC、转移性肾细胞癌等多种恶性肿瘤的治疗[12]。

内皮抑素(endostatin)为内源性抗血管生成因子,能特异性抑制血管内皮增殖、迁移及血管生成。2005 年 9 月我国自主研发的重组人血管内皮抑素(恩度)也得到了 SFDA 的批准。我国恩度Ⅲ期试验结果也显示,恩度与 NP 方案(长春瑞滨和顺铂)联合能明显提高晚期 NSCLC 的有效率及中位肿瘤进展时间,且安全性较好[13,14]。

目前一致认为单用抗血管生成药物的作用是非常有限的[1]。随着抗血管生成药物临床应用的日益广泛,对抗血管生成药物分子机制的研究日益深入,研究者希望能够将抗血管生成药物与其他治疗手段联合,可使患者从抗肿瘤血管生成治疗中得到最大程度的获益。在与化疗联合应用取得成功后,抗血管生成药物正在与放射联合在一起进行研究[15]。早在 1998 年,Mauceri 等[16]即发现联用抗肿瘤血管生成药物 angiostatin 和放疗可增强抗肿瘤疗效且不增加对正常组织的毒性。近来越来越多证据表明抗肿瘤血管生成药物可增加肿瘤对放疗治疗反应,从而产生比单用放疗更显著效果[17]。

5 放疗联合抗肿瘤血管生成治疗

5.1 放疗与抗血管生成治疗联合的可能机制

抗血管生成治疗的主要靶是肿瘤血管,放射治疗的主要靶是肿瘤细胞,两者之间存在协同机制而提高放射治疗的效应[1]。其可能的机制包括:①促进肿瘤血管正常化,降低肿瘤内乏氧细胞的比例,提高肿瘤氧合;②间接通过血管生长因子和内皮受体抑制肿瘤血管生成;③直接提高肿瘤细胞的放射敏感性,如肿瘤细胞凋亡;④直接增加内皮细胞对放射治疗的敏感性,如内皮细胞凋亡。

这些机制中最受关注的是 Jain[15,18]提出的肿瘤血管正常化理论。这个理论指出,合理地运用抗血管生成药物,能在血管消退之前修复异常的肿瘤血管系统,使肿瘤血管趋于正常,更有效地运输氧和药物到肿瘤细胞,从而提高放化疗的敏感性。抗血管生成治疗后能产生一个特定的“时间窗”,这时肿瘤血管出现短暂的正常化现象,表现为肿瘤内血管和微环境的结构和功能正常化。肿瘤血管结构由杂乱变有序,分布更均匀,直径趋于一致,周细胞覆盖率增加,基底膜更均匀。肿瘤血管正常化的潜在作用是使肿瘤内组织液压下降,乏氧得到暂时改善,药物更易进入肿瘤内部,增加肿瘤细胞对放化疗的敏感性,从而改善疗效[19]。在多种动物模型中发现,多种抗血管生成药物如贝伐单抗[20]、恩度[21,22]、cediranib (AZD2171)[23]、TNP-470、格列卫、爱必妥[18]、舒尼替

尼(sunitinib)[24]、TSU-68[25]、KRN951[26]等等,都能使肿瘤血管正常化。在肿瘤血管正常化的时间窗内,肿瘤组织灌注和乏氧的改善、对放射治疗敏感性的提高、血管形态学的动态改变三者相吻合。

5.2 放疗与抗血管生成治疗联合的临床前研究

许多实验研究发现多种抗血管生成药物联合放射能够提高肿瘤对治疗的反应。多种抗血管生成药物,包括:贝伐单抗、凡德他尼[27](vandetanib,ZD6474)、舒尼替尼(sunitinib)[24],其主要机制是通过使肿瘤血管正常化,降低肿瘤内乏氧细胞的比例,提高肿瘤氧合,提高肿瘤对放射的反应[1,15,18]。

DC101 是 VEGFR2 的特异性单克隆抗体。Winkler 等[28]用 DC101 联合放射治疗神经胶质瘤荷瘤裸鼠,在 DC101 治疗后,第 2d 肿瘤乏氧开始下降,第 5d 最明显,第 8d 又回升 。DC101 治疗后的第 4~6d 给予放射,肿瘤生长明显延迟,两者联合产生协同效应。另外的一些研究发现 SU5416[29]、凡德他尼[27]、沙利度胺[30]、anginex[20]均能在治疗后第 2d,贝伐单抗[20]能在治疗后第 3d,使肿瘤内的氧含量达最高,并能明显增加放射治疗的敏感性。

陈明等[21,22] 研究发现恩度能使小鼠 Lewis 肺癌和 CNE-2、5-8F 鼻咽癌移植瘤的肿瘤血管正常化,其时间窗为治疗后 3~7d,此时肿瘤氧供明显改善,肿瘤乏氧细胞的比例明显降低,在此期间与放疗联合效果达到最佳。

5.3 放疗与抗血管生成治疗联合的临床研究

抗血管生成药物与化疗的联合应用在临床上已经取得一定的经验。抗血管生成药物与放射治疗的联合应用前景乐观,是放射肿瘤学研究热点之一,临床试验正在进行。

在临床研究中发现贝伐单抗不仅可与传统化疗联合应用,与放射治疗联合也安全有效[12]。Willett 等[12,31,32]开展了对 32 例 T_3/T_4 期的直肠癌患者进行术前新辅助放化疗的Ⅰ/Ⅱ期临床试验。此项研究的治疗方案(2 周为 1 个周期)为贝伐单抗[5 或 10 mg/(kg·d),每周期 d_1)],5-Fu 225mg/(m^2·d),第 2~4 周期,放射治疗(50.4Gy,28 次),放化疗结束后 7~10 周手术。术后病理显示未见癌组织或者肿瘤细胞散在分布于瘢痕组织中。结果显示 5 年局控率和总生存达 100%,无病生存率为 75%,其中 5 例术后出现转移。

基于临床前研究的发现[21,22],陈明等[33]设计了评估重组人血管内皮抑素(恩度)联合同步放化疗治疗不可切除Ⅲ期 NSCLC 有效性及安全性的研究。入组患者接受三维适形放疗,60~66Gy/6~7 周,放疗中接受多西他赛+顺铂化疗 2 个疗程。放疗前 1 周及第 2、4、6 周接受恩度静滴 7.5mg/(m^2·d)共 7d。入组患者 47 例,44 例患者完成治疗并评价了近期疗效和毒性。中位随访时间 16.3 个月。治疗结束 4 周后疗效:完全缓解 5 例 (11.4%),部分缓解 29 例 (65.9%),疾病稳定 3 例 (6.8%),疾病进展 5 例 (11.4%),未评价 2 例,总有效率 77.3%。1 年生存率 80.7%,1 年无进展生存率 51.1%。死亡 12 例,2 例死于治疗相关毒性,8 例死于肿瘤,2 例死因不明。19 例(43.2%)患者发生 3/4 度中性粒细胞减少,3 度急性放射性食管炎和肺炎各有 4 例 (9.1%),1 例死于放射性肺炎。未观察到心血管毒性及出血事件。初步试验结果表明,恩度与放化疗联合未增加治疗毒性,有效率与历史对比有一定提高,在局部控制及生存方面有待进一步随访。

6 总 结

近几年来,伴随着抗血管生成新药不断涌现和放射治疗技术的不断革新,肿瘤的分子靶向药物与放疗联合日渐增多,但大多数仍处在临床前及临床研究阶段。放疗的特点是一种局部治疗,能治愈一部分局部晚期患者,并在晚期患者的姑息治疗方面发挥作用。但是单纯放疗的力量不够,需要药物的帮助。抗血管生成药物的特点是并不杀灭肿瘤细胞本身,只是阻断一小部分肿瘤发展的某条通路,归根结底还是一种姑息治疗,目前没有长期生存率的报道。因此,应着重研究放疗与抗血管生成药物联合应用的最佳模式。大量的临床前研究和机制探索性实验为临床合理用药提供了理论和实验支持,抗血管生成类药物与放疗联用作为一种肿瘤治疗的新兴疗法,在广泛用于临床之前,还需对最佳的联合模式进行探索,建立更加准确有效的疗效和不良反应评价体系,进一步明确联合治疗的详细机制,明确这种治疗可能受益的病种、优势人群、治疗毒性,以及疗效预测手段。总之,放疗与抗血管生成药物的联合应用具有一定的潜力,值得进一步深入研究[34]。

参考文献:

[1] Wachsberger P,Burd R,Dicker AP. Tumor response to

ionizing radiation combined with antiangiogenesis or vascular targeting agents: exploring mechanisms of interaction [J]. Clin Cancer Res,2003,9(6):1957-1971.

[2] Vaupel P,Mayer A. Hypoxia in cancer: significance and impact on clinical outcome [J]. Cancer Metast Rev, 2007,26(2):225-239.

[3] Carmeliet P,Jain RK. Angiogenesis in cancer and other diseases[J]. Nature,2000,407(6801):249-257.

[4] Mendoza E,Burd R,Wachsberger P,et al. Normalization of tumor vasculature and improvement of radiation response by antiangiogenic agents [M]. Totowa:Humana Press Inc,2008.311-321.

[5] Jain RK,Duda DG,Clark JW,et al. Lessons from phase Ⅲ clinical trials on anti-VEGF therapy for cancer [J]. Nat Clin Pract Oncol,2006,3(1):24-40.

[6] Greenberg JI,Shields DJ,Barillas SG,et al. A role for VEGF as a negative regulator of pericyte function and vessel maturation[J]. Nature,2008,456(7223):809-813.

[7] Song CW,Levitt SH. Effect of X irradiation on vascularity of normal tissues and experimental tumor [J]. Radiology, 1970,94(2):445-447.

[8] Sonveaux P,Brouet A,Havaux X,et al. Irradiation-induced angiogenesis through the up-regulation of the nitric oxide pathway: implications for tumor radiotherapy [J]. Cancer Res,2003,63(5):1012-1019.

[9] Gorski DH,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,1999,59(14):3374-3378.

[10] Sandler A,Gray R,Perry MC,et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer [J]. N Engl J Med,2006,355(24):2542-2550.

[11] Hurwitz H,Fehrenbacher L,Novotny W,et al. Bevacizumab plus irinotecan,fluorouracil,and leucovorin for metastatic colorectal cancer [J]. N Engl J Med,2004,350 (23):2335-2342.

[12] Willett CG,Duda DG,di Tomaso E,et al. Efficacy,safety, and biomarkers of neoadjuvant bevacizumab,radiation therapy,and fluorouracil in rectal cancer: a multidisciplinary phase Ⅱ study [J]. J Clin Oncol,2009,27(18): 3020-3026.

[13] Sun Y,Wang J,Liu Y,et al. Results of phase Ⅲ trial of rh-endostatin (YH-16) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients [J]. J Clin Oncol,2005,23(16): 654S.

[14] Folkman J. Antiangiogenesis in cancer therapy—endostatin and its mechanisms of action [J]. Exp Cell Res, 2006,312(5):594-607.

[15] Jain RK. Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy [J]. Science,2005,307 (5706):58-62.

[16] Mauceri HJ,Hanna NN,Beckett MA,et al. Combined effects of angiostatin and ionizing radiation in antitumour therapy[J]. Nature,1998,394(6690):287-291.

[17] Nieder C,Wiedenmann N,Andratschke N,et al. Current status of angiogenesis inhibitors combined with radiation therapy[J]. Cancer Treat Rev,2006,32(5):348-364.

[18] Jain RK. Normalizing tumor vasculature with anti-angiogenic therapy: a new paradigm for combination therapy[J]. Nat Med,2001,7(9):987-989.

[19] Tong RT,Boucher Y,Kozin SV,et al. Vascular normalization by vascular endothelial growth factor receptor 2 blockade induces a pressure gradient across the vasculature and improves drug penetration in tumors [J]. Cancer Res,2004,64(11):3731-3736.

[20] Dings RP,Loren M,Heun H,et al. Scheduling of radiation with angiogenesis inhibitors anginex and avastin improves therapeutic outcome via vessel normalization [J]. Clin Cancer Res,2007,13(11):3395-3402.

[21] 彭芳,王谨,邹毅,等. 重组内皮抑素对肿瘤血管结构和乏氧改善作用的实验观察[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2011,20(1):69-72.

[22] Peng F,Xu Z,Wang J,et al. Recombinant human endostatin normalizes tumor vasculature and enhances radiation response in xenografted human nasopharyngeal carcinoma models[J]. PLoS ONE,2012,7(4),e34646.

[23] Batchelor TT,Sorensen AG,di Tomaso E,et al. AZD2171, a pan-VEGF receptor tyrosine kinase inhibitor,normalizes tumor vasculature and alleviates edema in glioblastoma patients[J]. Cancer Cell,2007,11(1):83-95.

[24] Zhou QY,Guo P,Gallo JM. Impact of angiogenesis inhibition by sunitinib on tumor distribution of temozolomide[J]. Clin Cancer Res,2008,14(5):1540-1549.

[25] Ohta M,Kawabata T,Yamamoto M,et al. TSU68,an antiangiogenic receptor tyrosine kinase inhibitor,induces tumor vascular normalization in a human cancer xenograft nude mouse model[J]. Surg Today,2009,39(12):1046-1053.

[26] Taguchi E,Nakamura K,Miura T,et al. Anti-tumor activity and tumor vessel normalization by the vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor KRN951 in a rat peritoneal disseminated tumor model[J]. Cancer Sci,2008,99(3):623-630.

[27] Ansiaux R,Dewever J,Gregoire V,et al. Decrease in tumor cell oxygen consumption after treatment with vandetanib (ZACTIMA ; ZD6474) and its effect on response to radiotherapy[J]. Radiat Res,2009,172(5):584-591.

[28] Winkler F,Kozin SV,Tong RT,et al. Kinetics of vascular normalization by VEGFR2 blockade governs brain tumor response to radiation: role of oxygenation,angiopoietin-1, and matrix metalloproteinases [J]. Cancer Cell,2004,6(6): 553-563.

[29] Ansiaux R,Baudelet C,Jordan BF,et al. Mechanism of reoxygenation after antiangiogenic therapy using SU5416 and its importance for guiding combined antitumor therapy[J]. Cancer Res,2006,66(19):9698-9704.

[30] Ansiaux R,Baudelet C,Jordan BF,et al. Thalidomide radiosensitizes tumors through early changes in the tumor microenvironment [J]. Clin Cancer Res,2005,11 (2 Pt 1): 743-750.

[31] Willett CG,Boucher Y,Duda DG,et al. Surrogate markers for antiangiogenic therapy and dose-limiting toxicities for bevacizumab with radiation and chemotherapy: continued experience of a phase Ⅰ trial in rectal cancer patients[J]. J Clin Oncol,2005,23(31):8136-8139.

[32] Willett CG,Boucher Y,di Tomaso E,et al. Direct evidence that the VEGF-specific antibody bevacizumab has antivascular effects in human rectal cancer [J]. Nat Med, 2004,10(2):145-147.

[33] Chen M,Bao Y,Zhou QC,et al. A prospective phase Ⅰ/Ⅱ study of recombinant endostatin (Endostar) combined with concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable stage Ⅲ non-small cell lung cancer:a preliminary report[J]. Thorac Oncol,2011,6(6):S1571-S1572.

[34] Kleibeuker EA,Griffioen AW,Verheul HM,et al. Combining angiogenesis inhibition and radiotherapy: a double-edged sword[J]. Drug Resist Updat,2012,15(3):173-182.