

贝伐单抗治疗胶质母细胞瘤的进展

潘雪峰, 杨杰智 综述, 郑国宝 审校

(中国人民解放军第 150 中心医院肿瘤医院, 河南 洛阳 471031)

摘要: 贝伐单抗作为全球第一个抗血管生成的单克隆抗体, 2009 年被 FDA 批准用于胶质母细胞瘤的挽救治疗, 之后贝伐单抗治疗新诊断的胶质母细胞瘤成为众多学者研究的焦点, 但最新的研究结果并不支持它在胶质母细胞瘤的一线治疗中应用。

关键词: 贝伐单抗; 胶质母细胞瘤; 血管内皮生长因子

中图分类号: R739.4 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2014)07-0592-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2014.07.B014

Progress in Bevacizumab for the Treatment of Glioblastoma

PAN Xue-feng, YANG Jie-zhi, ZHENG Guo-bao

(The 150th Central Hospital of PLA, Luoyang 471031, China)

Abstract: Bevacizumab is the first monoclonal antibody of anti-angiogenesis agents in the global, which was approved for salvage therapy of glioblastoma by U.S. Food and Drug Administration in 2009. Afterwards, more and more researchers have focused on the treatment of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma, but the latest studies do not support its use for the first-line treatment of glioblastoma.

Subject words: bevacizumab; glioblastoma; vascular endothelial growth factor

目前研究认为肿瘤新生血管的生成与肿瘤的生长、转移、复发以及预后密切相关, 而血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 则是血管生成最重要的调控因子, 参与肿瘤生长增殖的全过程。贝伐单抗 (bevacizumab) 作为全球第一个 VEGF 拮抗剂, 通过与 VEGF 特异性结合而发挥抗肿瘤作用, 已先后获批用于晚期结直肠癌、肺癌、乳腺癌、肾癌、卵巢癌 (欧盟) 等体部肿瘤的治疗, 到目前为止已有超过 1 300 万患者使用了贝伐单抗。2009 年 FDA 批准贝伐单抗用于复发性胶质母细胞瘤 (glioblastoma, GBM) 的治疗以来, 贝伐单抗在 GBM 一线治疗中日益受到重视并取得了新的进展, 本文就此予以综述。

1 VEGF 与贝伐单抗

新生血管生成是多数恶性肿瘤的生长、浸润及

其转移的关键性驱动因素, 而 VEGF 则是肿瘤血管生成的早期和持续启动因子, VEGF 家族成员包括 VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、VEGF-E 和胎盘生长因子 (PGF), 其中最重要的是 VEGF-A, 其主要作用是促进血管内皮的增生, 刺激新血管生长, 导致血管异常以及增加血管通透性等, 在肿瘤组织中参与肿瘤血管的生成。VEGF 通过与其受体的结合 (VEGFR-1、VEGFR-2 和 VEGFR-3) 而发挥生物学作用, 其中 VEGFR-2 在血管生成中起关键作用^[1-4]。鉴于 VEGF 对肿瘤生长的重要调控作用, VEGF 拮抗剂成为近年抗肿瘤研究的热点, 贝伐单抗是一种重组人源性 IgG1 单克隆抗体, 分子量约 149kD, 在人体内半衰期 17~21d, 包括约 93% 人源抗体的结构区和 7% 可结合 VEGF 的鼠源性抗体的互补决定区。它可与 VEGF 高亲和力结合, 并中和 VEGF-A 的所有异构体, 阻止 VEGF 与其受体的结合, 抑制血管内皮细胞增殖和活化, 从而发挥抗血管生成; 贝伐单抗还可以降低 VEGF 诱导的血管通透性异常、促进肿瘤内部血管系统“正常化”以及使现存肿瘤血管系统退化, 缩小肿瘤体积等多重效应发挥抗肿瘤作用^[5,6]。

通讯作者: 潘雪峰, 副主任医师, 硕士; 解放军 150 中心医院肿瘤科, 河南省洛阳市高新区华夏路 2 号 (471031); E-mail: panxf-2004@163.com

收稿日期: 2013-09-11; **修回日期:** 2013-12-15

2 贝伐单抗治疗复发性 GBM

恶性胶质瘤(高级别胶质瘤)是最常见、最具侵袭性、同时也是最难治的颅内恶性肿瘤,占颅脑原发性恶性肿瘤的70%,其中GBM约50%,预后极差,文献报道GBM患者的中位生存期最长者为14.6个月,而复发患者中位生存期则不足6个月^[7],因此,GBM的治疗一直是临床工作中的难点。目前研究表明,恶性胶质瘤是一种高度血管化的肿瘤,病态的血管系统和侵袭性生长是胶质瘤的两个重要病理学特征,其中新生血管的生成与胶质瘤侵袭性、恶性程度及治疗失败等密切相关^[8,9]。VEGF在胶质瘤及肿瘤周围组织中均有表达,且在所有实体瘤中表达水平最高,而在正常脑组织中几乎不表达,并且VEGF的表达程度与肿瘤恶性程度呈正相关,而与患者的预后呈负相关,这是贝伐单抗用于恶性胶质瘤治疗的理论基础^[10]。

2007年Vredenburgh等^[11]首次报道了一项贝伐单抗联合伊立替康治疗复发性GBM的Ⅱ期临床试验,35例患者总的缓解率达57%,6个月无进展生存率(progression-free survival,PFS)为46%,6个月总体生存率(overall survival,OS)为77%。之后的多项关于贝伐单抗单用或联合化疗治疗复发性GBM的临床研究均取得明显疗效,6个月PFS一般超过40%,缓解率约为50%~60%,70%以上患者OS超过6个月,与传统治疗3~6个月的中位生存期和9%~15%的6个月PFS相比均显著提高,尤其是基于Kreisl和Friedman的两项前瞻性临床研究结果,2009年5月美国FDA批准贝伐单抗用于治疗成人复发性GBM患者^[12~15]。而美国综合癌症网(National Comprehensive Cancer Network,NCCN)治疗指南2011年、2012年及2013年也相继推荐贝伐单抗单药或联合伊立替康、替莫唑胺、洛莫司汀、卡莫司汀等用于复发性GBM的治疗^[16]。

3 贝伐单抗治疗新诊断胶质母细胞瘤

既然贝伐单抗对复发性GBM治疗有效,那么是否可用于新诊断GBM的一线治疗呢?许多学者进行了有益的探讨。2008年Lai等^[17]进行了一项开放、前瞻、多中心Ⅱ期临床试验,新诊断的GBM试

验组患者在口服替莫唑胺标准同步放化疗期间和替莫唑胺辅助化疗期间,均给予贝伐单抗10mg/kg,q2w;对照组不用贝伐单抗。结果显示试验组和对照组中位PFS分别13个月和8.1个月,中位OS分别25个月和21.1个月,6个月PFS分别为89.1%和64.4%,6个月OS分别为98.6%和88.2%。而进一步的研究结果与欧洲癌症研究治疗组织和加拿大国立癌症研究院(EORTC-NCIC)及美国加利福尼亚大学的两项关于新诊断GBM标准治疗的研究结果进行比较,对于主要研究终点患者的中位OS和18个月OS分别为19.6个月和54%,优于EORTC-NCIC的14.6个月和40%的报告结果,但是并不比加利福尼亚大学报告的21.1个月和61%的标准治疗更好,而次要研究终点PFS为13.6个月,均明显优于上述两项研究的6.9个月和7.6个月,研究中还发现O⁶-甲基鸟嘌呤DNA甲基转移酶(O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase,MGMT)启动子甲基化与患者PFS和OS的改善密切相关,亚组分析表明一线治疗中加入贝伐单抗对于预后差的患者(RPA分级V/VI级)获益更大,整个疗程中患者耐受性良好,没有出现不可预期的不良反应。因此作者认为标准治疗方案中加入贝伐单抗可改善患者的近期疗效尤其是RPA分级V/VI级的患者,是否改善患者生存率有待进一步研究^[18]。

最近在2013年美国临床肿瘤学会(ASCO)上报告的RTOG0825和Avaglio两项Ⅲ期临床研究结果提示新诊断GBM的一线标准治疗中加入贝伐单抗并不能带来临床获益。Gilbert等^[19]报告的RTOG0825研究是一项双盲、安慰剂对照Ⅲ期试验,入组患者637例,随机接受标准化放疗联合贝伐单抗或安慰剂治疗,研究显示在标准化放疗中加入贝伐单抗患者的中位PFS有所提高(10.7个月 vs 7.3个月),但差异没有统计学意义,试验组和对照组中位OS分别为15.7个月和16.1个月,无显著性差异($P=0.21$);而两组患者的汇总分析显示,MGMT启动子甲基化型患者的OS(23.2个月 vs 14.3个月, $P<0.001$)和PFS(14.1个月 vs 8.2个月, $P<0.001$)均优于非甲基化型患者,认为MGMT甲基化是预后良好的一个标志物,但是无论是在9-基因分型还是MGMT启动子状态方面,亚组分析均未显示试验组获益。另外值得注意的是,随着时间延长,试验组患

者表现出更糟糕的神经认知和生活质量的下降。因此, 作者认为贝伐单抗并不适合在 GBM 的一线治疗中使用。而 Mason 医生报告的 Avaglio 试验结果, 虽然试验组 458 例患者的中位 PFS 显著优于对照组的 463 例患者 (10.6 个月 vs 6.2 个月, $P < 0.0001$), 但是两组的中位 OS 并无差别, 分别为 16.8 和 16.7 个月, 与 RTOG 0825 试验结果一致。另外, Avaglio 试验显示治疗中加入贝伐单抗减少了类固醇激素的用量, 提高了患者生活质量, 但未涉及神经认知的相关数据^[20]。而德国波恩大学的 Herrlinger 博士报道的 GLARIUS 试验结果则表明: 对于新诊断的 MGMT 未甲基化的 GBM 患者, 贝伐单抗联合伊立替康疗法优于 GBM 的标准疗法, 试验组和对照组的中位 PFS 为 9.74 个月和 6 个月 ($P < 0.0001$), 6 个月 PFS 分别为 79.6% 和 41.3% ($P < 0.0001$), 中位生存期分别为 16.6 个月和 14.8 个月 ($P = 0.031$), 差异具有统计学意义。因此, 作者认为对于 MGMT 未甲基化的 GBM 患者, 这种联合疗法有望替代标准的替莫唑胺疗法^[21]。

4 贝伐单抗不良反应

贝伐单抗改善患者预后同时存在的一些不良反应值得关注, 其发生可能与贝伐单抗改变了组织内皮通透性等内环境有关, 其中最主要的不良反应为血栓栓塞并发症, Vredenburg 等^[11]第 1 次报道了 4 例出现血栓栓塞并发症, 发生率为 12.5%, 包括 3 例深静脉血栓或肺栓塞, 1 例动脉缺血性中风。Kreisl 等^[13]也报道了 5 例患者因血栓栓塞并发症而终止治疗。另外颅内或瘤内出血也时有发生, Friedman 等^[14, 22]报道了颅内出血发生率约 1.8%~4.5%, 多无明显症状, 常规对症处理后不会产生严重的不良后果。而消化道反应一般较轻, 偶见胃肠道穿孔的报道, 发生率约为 2.4%, 其他的一些不良反应包括高血压、乏力、腹泻、骨髓抑制等多数不影响治疗正常进行^[23]。不过值得注意的是贝伐单抗作为一种抗血管生成药物, 术后立即使用可能对术后伤口修复产生一定的影响^[15]。总体来说, 贝伐单抗治疗耐受性良好, 对于那些既往有脑栓塞或脑出血病史、曾接受抗凝治疗、新近手术者以及严重高血压的患者应引起重视。

5 问题与展望

VEGF 以其在肿瘤生长过程中扮演的重要角色而成为肿瘤治疗的有效靶点, 贝伐单抗作为 VEGF 拮抗剂对于复发性 GBM 取得了令人鼓舞的效果, 但也有研究认为贝伐单抗治疗复发性 GBM 只是减轻了脑水肿, 患者总的生存获益并不显著^[24], 而最新的研究则提示贝伐单抗在 GBM 一线治疗中的表现几乎是令人失望的。分析可能存在以下几方面原因: ①目前已有研究表明在贝伐单抗的治疗过程中增强了胶质瘤细胞的侵袭迁移能力。de Groot 和 Keunen 等^[25, 26]的研究发现使用贝伐单抗后肿瘤侵袭性相关蛋白出现高表达, 如基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP) 等, 以致贝伐单抗治疗后期患者出现了更为广泛的肿瘤浸润。进一步的研究发现这可能与贝伐单抗在抗血管治疗同时加剧了瘤体内的缺氧环境, 而缺氧则激活了缺氧诱导因子 1(hypoxia induced factor-1, HIF-1)介导的信号传导通路, 该通路对胶质瘤细胞的侵袭迁移能力具有重要调控作用^[27]。而 Rapisarda 等^[28]运用 HIF-1 抑制剂拓扑替康联合贝伐单抗, 成功抑制了胶质瘤细胞的生长, 取得良好的抗肿瘤效果。因此, 胶质瘤抗血管生成治疗联合 HIF-1 抑制剂能否取得更大的临床获益值得深入探讨。②GBM 可能有两种主要的生长方式: 一是 VEGF 驱动下的血管性生长, 二是不依赖 VEGF 的非血管性生长。在疾病进展的不同阶段 VEGF 抑制剂对 GBM 生物学行为的影响不同, 多数 GBM 患者在复发后是因肿瘤的血管性生长而死亡的, 这或许能够部分解释贝伐单抗在复发性和新诊断 GBM 治疗上临床结果的差异。③另外已知 GBM 至少存在 5 种主要的分子亚型, 尚不明确抗 VEGF 治疗对何种亚型有效, 寻找抗 VEGF 治疗的优势人群可能是今后工作的重点。

尽管贝伐单抗在恶性胶质瘤治疗中存在诸多疑惑和问题, 但多数研究者仍然认为贝伐单抗是继替莫唑胺之后治疗 GBM 最重要的潜在药物, 只是最佳使用方式和时机有待进一步的临床试验去证实。

参考文献:

- [1] Kerbel RS. Tumor angiogenesis [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(19): 2038-2049.

- [2] Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors[J]. *Nat Med*, 2003, 9(6): 669–676.
- [3] Lee S, Chen TT, Barber CL, et al. Autocrine VEGF signaling is required for vascular homeostasis[J]. *Cell*, 2007, 130(4): 691–703.
- [4] Nachman RL, Rafii S. Platelets, petechiae, and preservation of the vascular wall [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(12): 1261–1270.
- [5] Vaziri SA, Kim J, Ganapathi MK, et al. Vascular endothelial growth factor polymorphisms: role in response and toxicity of tyrosine kinase inhibitors [J]. *Curr Oncol Rep*, 2010, 12(2): 102–108.
- [6] Jain RK. Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy [J]. *Science*, 2005, 307(5706): 58–62.
- [7] Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial[J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10(5): 459–466.
- [8] Onishi M, Ichikawa T, Kurozumi K, et al. Angiogenesis and invasion in glioma [J]. *Brain Tumor Pathol*, 2011, 28(1): 13–24.
- [9] Brastianos PK, Batchelor TT. Vascular endothelial growth factor inhibitors in malignant gliomas [J]. *Target Oncol* 2010, 5(3): 167–174.
- [10] Maiuri F, Del Basso De Caro M, Siciliano A, et al. Expression of growth factors in brain tumors: correlation with tumor grade, recurrence and survival [J]. *Clin Neuropathol*. 2010, 29(2): 109–114.
- [11] Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE II, et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(30): 4722–4729.
- [12] 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.
- [13] Kreisl TN, 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.
- [14] Friedman HS, Prados MD, Wen PY, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(28): 4733–4740.
- [15] Cohen MH, Shen YL, Keegan P, et al. FDA drug approval summary: bevacizumab (avastin) as treatment of recurrent glioblastoma multiforme [J]. *Oncologist*, 2009, 14 (11): 1131–1138.
- [16] NCCN. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Central nervous system cancers [EB/OL]. Version 1. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns.pdf, 2013.
- [17] Lai A, Filka E, McGibbon B, et al. Phase 2nd pilot study of bevacizumab in combination with temozolomide and regional radiation therapy for up front treatment of patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme: interim analysis of safety and tolerability [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, 71(5): 1372–1380.
- [18] Lai A, Tran A, Nghiemphu PL, et al. Phase II study of bevacizumab plus temozolomide during and after radiation therapy for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(2): 142–148.
- [19] Gilbert MR, Dignam J, Won M, et al. RTOG 0825: phase III double-blind placebo-controlled trial evaluating bevacizumab (Bev) in patients (Pts) with newly diagnosed glioblastoma (GBM)[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(Suppl): abstr 01.
- [20] Henriksson R, Bottomley A, Mason W, et al. Progression-free survival (PFS) and health-related quality of life (HRQoL) in AVAglio, a phase III study of bevacizumab (Bv), temozolomide (T), and radiotherapy (RT) in newly diagnosed glioblastoma (GBM)[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(Suppl): abstr 2005.
- [21] Herrlinger U, Schaefer N, Steinbach JP, et al. Bevacizumab, irinotecan, and radiotherapy versus standard temozolomide and radiotherapy in newly diagnosed, MGMT-non-methylated glioblastoma patients: first results from the randomized multicenter GLARIUS trial [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(Suppl): abstr LBA2000.
- [22] Norden AD, Young GS, Setayesh K. et al. Bevacizumab for recurrent malignant glioma: efficacy, toxicity and patterns of recurrence reply from the authors [J]. *Neurology*, 2009, 70(10): 779–784.
- [23] Norden AD, Drappatz J, Ciampa AS, et al. Colon perforation during antiangiogenic therapy for malignant glioma [J]. *Neuro Oncol*, 2009, 11(1): 92–95.
- [24] Jakobsen JN, Hasselbalch B, Stockhausen MT, et al. Irinotecan and bevacizumab in recurrent glioblastoma multiforme [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2011, 12 (5): 825–833.
- [25] de Groot JF, Fuller G, Kumar AJ, et al. Tumor invasion after treatment of glioblastoma with bevacizumab: radiographic and pathologic correlation in humans and mice[J]. *Neuro Oncol*, 2010, 12(3): 233–242.
- [26] Keunen O, Johansson M, Oudin A, et al. Anti-VEGF treatment reduces blood supply and increases tumor cell invasion in glioblastoma[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(9): 3749–3754.
- [27] Tate MC, Aghi MK. Biology of angiogenesis and invasion in glioma[J]. *Neurotherapeutics*, 2009, 6(3): 447–257.
- [28] Rapisarda A, Hollingshead M, Uranchimeg B, et al. Increased anti-tumor activity of bevacizumab in combination with hypoxia inducible factor-1 inhibition [J]. *Mol Cancer Ther*, 2009, 8(7): 1867–1877.