



## 恶性胶质瘤抗血管生成治疗药物的研究进展

2020-01-10 来源: 岭南现代临床外科

关键词: 恶性胶质瘤 抗血管生成治疗药物 神经外科

作者: 王斌, 司同国, 天津医科大学附属肿瘤医院

### 1.前言

恶性胶质瘤包括Ⅱ级至Ⅳ级的胶质瘤,其特征是肿瘤内和肿瘤间的异质性,对常规治疗的抵抗力和预后不良,其常见症状绝大部分与中枢神经系统有关,如认知缺陷、癫痫、抑郁等,极大地降低了患者的生活质量。恶性胶质瘤的治疗原则是尽可能进行手术切除,并以放疗、化疗、靶向或免疫疗法进行辅助治疗,然而患者的身体状况会对治疗方案和治疗强度产生影响,且预后极差,中位生存期仅从12.2个月延长至14.6个月。

导致预后不良的原因包括:①恶性胶质瘤对传统放射和化学疗法具有一定抗性;②由于血脑屏障导致的肿瘤生理隔离;③恶性胶质瘤的高侵袭性;④大脑具有免疫特权;⑤恶性胶质瘤中存在能够自我更新和抵抗常规治疗的肿瘤干细胞。血管生成是肿瘤进展的核心过程。新生肿瘤在没有血管化的情况下只能生长到有限的体积(1mm<sup>3</sup>或1×10<sup>6</sup>细胞)。血管生成的增强不仅提高肿瘤内血供,还可进一步诱导肿瘤细胞沿已存在的微血管持续生长,进而完整肿瘤血管化。

我要投稿

[发表评论](#)

### 热门进展



聚焦超声热消融及开放血脑屏障治疗脑部疾病的研究进

2020-10-07



氢质子磁共振波谱成像在脑胶质瘤诊断中的研究进展

2020-10-09



髓源性抑制细胞在脑胶质瘤中的研究现状

2020-10-07



IVIM-DWI在评估胶质瘤术后复发与治疗影像学变化

2020-10-12



创伤性脑损伤预后相关生物标志物的研究进展

2020-10-09

### 推荐新闻 -- 恶性胶质瘤

溶瘤病毒治疗恶性胶质瘤的临床研究进展

由于肿瘤中血管生成的活跃度显著高于正常组织，近年来，通过抑制血管生成过程杀伤肿瘤成为了研究热点。在组织学上，恶性胶质瘤以微血管增殖为特征，普遍存在出芽式血管生成和血管共同选择这两个血管新生过程，前者是脑肿瘤血管化的主要机制，后者描述了恶性胶质瘤向正常组织的浸润和采用预先存在的脉管系统的现象。肿瘤中促血管生成生长因子及其受体表达的提高，及其启动的下游信号传导途径在肿瘤血管化过程中起关键作用，而靶向阻断这些血管生成相关信号通路则能够遏制肿瘤生长。其中，VEGF signaling、Tie2/Angiopoietin signaling和Notch signaling通路是获准进行临床试验药物的主要靶点，而靶向其他信号通路（如EGF signaling、FGF signaling等）的药物则可用于克服VEGF signaling靶向药的耐药性。

阻断血管生成信号通路的方式则主要分为两种：利用抗体直接中和信号通路，或利用竞争性结合原理阻断细胞膜信号的转导。我们通过对临床实验数据库（ClinicalTrials.gov）和进行检索，对当前恶性胶质瘤抗血管生成治疗临床实验的药物进行综述。

## 2. 恶性胶质瘤抗血管生成治疗药物

### 2.1 单抗类药物

尽管基于蛋白的药物制备工艺较高，但抗体类药物的高度特异性、微量高效的特点使其广泛应用于抗肿瘤药物的研发。当前临床上可用的抗血管生成抗体类药物包括贝伐单抗（Bevacizumab）、奥拉木单抗（Olaratumab）、雷莫芦单抗（Ramucirumab）、西妥昔单抗（Cetuximab）、伏洛昔单抗（Volociximab）、MEDI3617等。其中，在恶性胶质瘤中进行临床试验的主要以下几种。

#### 2.1.1 贝伐单抗

贝伐单抗是一种重组人源化抗VEGF单克隆抗体，具有与鼠抗体相似的亲和力但不诱导免疫应答，其与VEGF-A的所有同种型均可结合，具有阻断新血管生成，诱导现有肿瘤血管消退和血管通透性恢复正常的功能。该药于2004年获FDA批准上市，2009年获准应用于复发性胶质母细胞瘤的治疗，共检索到80项登记记录，是在恶性胶质瘤的抗血管生成临床研究

2020-9-7

异柠檬酸脱氢酶 - 1 基因突变与脑胶质瘤关系...

2020-6-11

胶质瘤放化疗敏感性的研究进展

2020-7-31

## 热门话题

请教



最多的药物。在治疗初期和低剂量使用时，贝伐单抗能够使肿瘤血管正常化，改善血管功能，控制肿瘤周围水肿，并提升患者无进展生存期。

一项随机平行临床试验NCT00271609评估单药贝伐单抗在成人复发性恶性胶质瘤患者中的活性，按照10mg/kg的剂量每两周进行一次治疗，并且每四周对患者进行一次完整的评估，结果显示中位总生存期为12个月，中位无进展生存期为2.93个月，6个月无进展生存期为20.9%，13名（43%）患者有部分缓解，常见的大于3级治疗的毒性反应是高血压，低磷血症和血栓栓塞。综合大量临床实验报告的最新结果可以发现，使用贝伐单抗无法有效抑制进行性恶性胶质瘤生长，也无法延长患者的总存活率。

### 2.1.2西妥昔单抗

目前在clinicaltrials注册的西妥昔单抗用于治疗恶性胶质瘤的临床试验中，2项仍在招募患者，1项已终止，未见严重不良反应。一项来自美国的I期临床试验证明了其治疗恶性胶质瘤的安全性，但鲜有研究证明其有效性。

### 2.1.3雷莫芦单抗

雷莫芦单抗主要作用于VEGFR2，主要用于难治性胃或胃食管连接腺癌、难治性非小细胞肺癌和转移性结直肠癌化疗联合治疗，但用于恶性胶质瘤的临床研究较少，可查的可靠临床研究只有NCT00895180，且治疗效果并不显著。

### 2.1.4MEDI3617

MEDI3617是一种完全人源化的免疫球蛋白G1kappa (IgG1κ) mAb，与人Ang2结合的亲和力比人Ang1高约20倍，这种结合阻止了Ang2配体与Tie2受体的相互作用，抑制血管生成，从而抑制肿瘤生长。在临床前研究中，MEDI3617抑制肾细胞肿瘤模型中肿瘤细胞诱导的血管数量，并抑制异种移植模型中的肿瘤生长，包括结直肠癌，肾细胞癌，卵巢癌和肝细胞癌，但目前用于治疗恶性胶质瘤的临床研究仍停留在临床I期的安全性试验。

## 2.2竞争受体类药物

可用于抗血管新生治疗的竞争受体类药物很多，可大致分为两类：基因工程嵌合融合蛋白，如阿柏西普（Afiibercept）和血管生成素抑制剂（Trebananib），竞争性抑制生长因子及其受体的结合；以及小分子抑制剂，如阿西替尼（Axitinib）和尼达尼布（Nintedanib），竞争性抑制关键信号通路蛋白激酶活性。

### 2.2.1阿柏西普（VEGFTrap）

阿柏西普是VEGF胞外结构域与免疫球蛋白G1Fc部分融合的重组融合蛋白，它与VEGF-A和VEGF-B都有很高的亲和力，阿柏西普在实体肿瘤的临床试验中是安全的，目前正在几种癌症类型的II/III期试验中，包括肺癌、前列腺癌和变异体癌，FDA批准用于结直肠癌治疗，胰腺癌和非小细胞肺癌的化疗联合治疗。

神经胶质瘤动物模型的临床前研究证实了其疗效，但临床试验并不顺利，一项针对复发性替莫唑胺耐药恶性胶质瘤患者的临床试验，25名患者每2周按照4mg/kg的给药剂量通过静脉注射，结果显示其单药治疗对复发性恶性胶质瘤虽具有中等毒性，但疗效并不显著。

### 2.2.2卡博替尼（Cabozantinib）

卡博替尼是一种口服酪氨酸激酶抑制剂，对多种酪氨酸受体（MET、VEGFR和AXL）具有强大的活性，已用于进行性转移性甲状腺髓样癌抗血管治疗，在一项临床恶性胶质瘤的临床治疗研究中，222名患者中70名患者接受了卡博替尼抗血管生成治疗，剂量为每日25mg和100mg，临床结果为客观反应率为4.3%，中位反应持续时间为4.2个月，6个月时存活和无进展的患者比例为8.5%，中位无进展生存期为2.3个月，中位总生存期为4.6个月。不考虑剂量的因素，所有患者最常见不良反应包括疲劳（74.3%），腹泻（47.1%），丙氨酸氨基转移酶增加（37.1%），头痛（35.7%），高血压（35.7%）和恶心（35.7%），总共34名（48.6%）患者出现导致剂量减少的不良事件。尽管没有达到成功的预定统计目标，但是卡博替尼显示出对复发性多形性成胶质细胞瘤患者抗血管生成治疗的临床疗效。

### 2.2.3沙利度胺 (Thalidomide)

最早在恶性胶质瘤中进行临床实验的抗血管药物便是沙利度胺 (Thalidomide) , 其能够抑制FGF和VEGF介导的血管生成路径。一项针对复发性高级别胶质瘤患者的II期临床研究, 按照沙利度胺800mg/天进行治疗, 每2周增加200mg/天的剂量, 直到最终达到每日1200mg的剂量, 同时每8周评估患者的临床和影像学反应, 结果表明沙利度胺是一种耐受性良好的药物, 在少数复发性高级别胶质瘤患者中可能具有抗肿瘤活性。

也有研究表明沙利度胺单独使用或与卡莫司汀 (Carmustine) 联合治疗复发性恶性胶质瘤具有一定的抗肿瘤活性, 但与放射疗法联合应用却无附加优势。其他血管生成抑制剂, 如雷那度胺 (Lenalidomide) , 羧基氨咪唑 (Carboxamidotriazole) , 和青霉胺 (Penicillamine) 也对恶性胶质瘤没有明显疗效。

### 2.2.4帕唑帕尼 (Pazopanib)

帕唑帕尼是第二代酪氨酸激酶抑制剂, 靶向VEGFR-1/2/3、PDGFR-a、PDGFR-b和c-Kit。帕唑帕尼在多个癌前模型和晚期肾细胞癌及软组织肉瘤患者中显示出活性和良好的耐受性。单药使用帕唑帕尼没有延长该患者的无进展生存期, 但放射学反应显示其具有原位生物活性。一项II期临床研究评估了帕唑帕尼400mg/天, 加拉帕替尼1000mg/天对4级恶性胶质瘤患者的疗效, 结果显示帕唑帕尼的联合用药抗肿瘤活性有限。

### 2.2.5索拉非尼 (Sorafenib)

索拉非尼分别于2005、2007、2013年批准用于晚期肾细胞癌、肝细胞癌、分化型甲状腺癌, 黑色素瘤和非小细胞肺癌。但用于恶性胶质瘤临床研究, 当与标准治疗的预期结果相比较时, 添加索拉非尼似乎并没有提高治疗效果。

最近一项来自日内瓦大学医院肿瘤科的I期临床研究, 对17例新诊断的高级别胶质瘤患者进行一期开放、非对照剂量递增研究, 以确定其联合放疗和最大耐受剂量, 结果暗示虽然索拉非尼可以结合放疗和替莫唑胺, 但明显的副作用和中等的预后结果并不支持恶性胶质瘤的进一步临床研究。

## 2.2.6舒尼替尼 (Sunitinib)

舒尼替尼是一种酪氨酸激酶抑制剂，可拮抗多靶点的细胞信号传导，包括肿瘤增殖和血管生成，能特异性拮抗VEGFR，PDGFR，KIT和Fms样酪氨酸激酶3受体。舒尼替尼已在美国获得FDA批准，可用于成人转移性/不可切除的胃肠道间质瘤和肾细胞癌。舒尼替尼在儿童和成人早期临床研究中对胃肠道间质瘤和转移性实体瘤患者的耐受性良好。一项前瞻性多中心II期试验针对1~21岁的年轻人，以15mg/m<sup>2</sup>/天的剂量在每6周一个周期内给药，每个周期包括每日一次口服舒尼替尼28天，以及14天的休息期，每两个周期监测患者的毒性。30例患者结果显示，复发性室管膜瘤或高级别胶质瘤患儿对舒尼替尼的耐受性较好，大多数不良事件为轻度至中度，并可通过支持治疗加以控制。虽然在舒尼替尼照射下血浆中VEGFR2含量有所下调，但没有持续的抗肿瘤活性。

## 2.2.7其他

阿西替尼拮抗VEGFR-1/2/3，2012年被批准用于肾细胞癌的抗血管治疗；瑞戈非尼 (Regorafenib) 于2013年获批，单药治疗耐药晚期胃肠道间质瘤，转移性结直肠癌乐伐替尼 (Lenvatinib) 2015年获批用于治疗甲状腺癌；凡德他尼 (Vandetanib) 2011年被批准用于非小细胞肺癌和甲状腺髓样癌的治疗，但是这些抗血管治疗药物均无恶性胶质瘤治疗效果。近年来也有尼达尼布用于恶性胶质瘤的临床研究，结果也不容乐观。

## 3.结语

在恶性胶质瘤中进行靶向VEGF抗血管治疗临床实验的药物很多，然而绝大部分依然却未能达到相关改变疾病临床过程的初始预期。到目前为止，只有贝伐单抗 (Bevacizumab) 在恶性胶质瘤的对照临床试验中显示出有意义的功效。这可能是因为在一些肿瘤血管亚型本就对VEGF抑制具有固有的不敏感性。此外，靶向VEGF抑制后导致的局部缺氧可能引起其他促血管生成因子，如HGF、FGF、Ang-2等的高表达。

Baker GJ等基于动物实验和建模分析提出，连续脑肿瘤生长和侵袭中存在“自体血管化”现象，即肿瘤通过血管周围浸润吞噬预先存在的脑微血管并替换正常脑实质，以不依赖于VEGF的方式引起自发性肿瘤血管形成。

也就是说，恶性胶质瘤自身血管形成具有VEGF独立性。此外，骨髓来源细胞也参与了驱动肿瘤血管生成过程。特别地，巨噬细胞在体内可以极化成发挥不同功能的表型，与M1巨噬细胞抗肿瘤发生，而M2巨噬细胞促血管发生并驱动肿瘤生长。胶质瘤模型的实验研究表明，阻断单核细胞/巨噬细胞募集和/或功能可阻断胶质瘤生长。不同于其他靶向治疗方案，目前尚无确定的生物标志物来帮助预测患者对抗血管生成疗法的反应。有报道提出，组织标志物，如VEGF水平、碳酸酐酶9（CA-9）、CD68+/CD11+的肿瘤相关巨噬细胞的数量可用于贝伐单抗的治疗效果预测。

血液中MMP-9、sVEGFR-1和SDF-1 $\alpha$ 水平升高与接受抗血管生成药物治疗的患者患者的生存率降低有关。可量化的影像学变化也可用于帮助预测抗血管治疗后肿瘤反应，如基于核磁共振成像数据的表观弥散系数，血管构架成像分析和基于正电子发射断层扫描的多巴胺神经递质系统显像技术等。

总而言之，到目前为止，绝大部分新抗血管药物筛选和多疗法联合治疗的研究仍停留在临床前阶段，恶性胶质瘤的血管化机制研究也尚不完善。贝伐单抗仍是恶性胶质瘤抗血管治疗的主要手段，能够有效缓解胶质瘤患者脑水肿，但对延长其生存期效果不明确。而贝伐单抗的副作用、药物抗性和停药后反弹性脑水肿症状也限制了其临床应用。因此，优化贝伐单抗的最佳使用剂量和时间，筛选抗血管治疗预后预测指标，对于恶性胶质瘤抗血管治疗的临床研究更具意义。

来源：王斌,司同国.恶性胶质瘤抗血管生成治疗药物的研究进展[J].岭南现代临床外科,2019,19(05):632-636+641.

(本网站所有内容，凡注明来源为“医脉通”，版权均归医脉通所有，未经授权，任何媒体、网站或个人不得转载，否则将追究法律责任，授权转载时须注明“来源：医脉通”。本网注明来源为其他媒体的内容为转载，转载仅作观点分享，版权归原作者所有，如有侵犯版权，请及时联系我们。)



0

收藏

分享



## 通知

因平台部分内容仅支持执业医师查看，为保障您及时获取指南，用药信息等内容，特邀请您进行医师认证。

点我认证

您还没有登录，登录后即可参与讨论

添加表情

发表

[关于我们](#)

[联系我们](#)

[隐私政策](#)

[版权声明](#)

[免责声明](#)

[资格证书](#)

[公司产品](#)

[诚聘英才](#)

[网站帮助](#)

(京) -非经营性-2018-0300 京公网安备11010502036930 京ICP备13043379号-5 ©2005-2020 medlive.cn,all rights reserved