

· 综述 ·

拮抗血管增殖在乳腺癌治疗中的应用进展

郑建彬 孙强

血管增殖在肿瘤组织的增殖、浸润、转移过程中发挥重要作用。肿瘤诱导的新生血管常常结构异常,具有不规则分支、动静脉短路,有较高的通透性以及较高的组织静水压等特点^[1]。肿瘤细胞介导的血管增殖涉及机体的分子及细胞水平的参与调控。前期研究证明乳腺癌组织在早期即可表现出血管增殖的表型,并且在应用微血管密度作为血管增殖的评价指标时,证实血管增殖程度与乳腺癌患者骨髓微转移以及生存预后相关^[2]。抑制血管增殖成为乳腺癌治疗的一个重要靶点,本文就抑制血管增殖在乳腺癌治疗方面的最新进展试作一综述。

一、血管增殖

血管增殖在胚胎发育、伤口愈合以及炎症等生理过程中起重要作用,涉及的细胞及分子较为复杂。目前对血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)/VEGF受体(VEGFR)通路的研究最为深入。VEGF家族包括VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D以及胎盘生长因子(placenta growth factor)^[3],其最为重要的生理作用是促进内皮细胞(endothelial cells, ECs)生长,是ECs的存活因子,并可增加血管的通透性,促进血管扩张^[1]。VEGFR主要表达于内皮细胞及骨髓源细胞,主要包括VEGFR-1、VEGFR-2和VEGFR-3。VEGFR-2在介导血管ECs增殖和血管增殖过程中起主导作用,VEGFR-1则是一个假受体,可以抑制血管增殖。VEGFR-3主要表达在淋巴管的ECs,介导淋巴管的增殖^[1-2]。此外如轴突导向分子(axon-guidance molecules)、血小板源性生长因子(PDGF)和血管生长素(angiopoietins)等也参与调节了ECs的增殖过程。与之对应,Thrombospondin是广为人知的抑制与肿瘤生长及转移相关的血管增殖的因子,其他的如endostatin, tumstatin以及vasostatin等也都证实有抑制血管增殖的作用^[4]。另外,骨髓源性内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPC)在各种细胞因子如VEGF、巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)的作用下,可进入外周血并可最终分化为新生血管的内皮细胞,外周的EPC可能作为生物标记用于评价肿瘤血管增殖以及对治疗反应性^[5]。

二、作用于血管增殖过程的药物

(一) 贝伐单抗在乳腺癌中的应用

贝伐单抗是人源化抗VEGF单克隆抗体,与VEGF高亲和力结合,可中和VEGF-A的所有异构体,其在人体内半衰期约17~21 d^[6]。贝伐单抗在转移性乳腺癌(metastatic breast cancer, MBC)的治疗中已经确立了重要的地位,并于2008年经FDA批准联合紫杉醇(T)类药物应用于MBC的一线治疗。

首个应用抗血管增殖药物治疗MBC的Ⅲ期临床试验共入选了462例患者^[7]。对曾因MBC而接受过蒽环类(Ant)药物或紫杉醇类药物治疗的患者随机应用卡培他滨(Cap)或卡培他滨+贝伐单抗(Avastin; Genentech, South San Francisco, CA, USA)。两组患者卡培他滨的剂量均为 $2500 \text{ mg} \cdot (\text{m}^2)^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, bid口服, d1~14, 每3周一次[如果肌酐清除率在30~50 ml/min, 则改为 $1875 \text{ mg} \cdot (\text{m}^2)^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$]。而联合治疗组的贝伐单抗剂量为 15 mg/kg , iv, d1, 每3周一次。结果发现客观缓解率(objective response rate, ORR)在联合治疗组有显著性增加, IRF(independent review facility) 19.8% (95% CI, 14.7%~25.0%) vs. 9.1% (95% CI, 5.4%~12.9%) ($P < 0.001$); 两组间的无进展生存期(progression free survival, PFS)差异无统计学意义, IRF [4.86个月 vs. 4.17个月, HR 0.98 (95% CI, 0.77~1.25); $P = 0.857$]; 总生存期(overall survival, OS) (15.1个月 vs. 14.5个月) 差异无统计学意义。两个治疗组中副作用如腹泻、口腔炎、手足综合征、血栓事件以及严重出血的发生频率和严重程度相近, 在3~4级的不良事件中, 只有高血压的发生率在两组差异有统计学意义(17.9% vs. 0.5%)。试验提示贝伐单抗虽然没有改善OS, 但提高了ORR, 其毒副反应也是可以耐受的。由于本试验并未将贝伐单抗作为靶向治疗应用, 而且没有定义选择接受贝伐单抗的目标人群, 这也可能是贝伐单抗未能达到首要观察终点的一个原因。

以上试验入组的MBC患者都接受过蒽环类或紫杉类药物方案的治疗, 而E2100临床试验是对比紫杉醇联合贝伐单抗与紫杉醇单药作为一线方案治疗MBC的临床疗效^[8]。试验中紫杉醇的剂量为 90 mg/m^2 , 单药或联合贝伐单抗 10 mg/kg d1, d15。主要研究终点是无病生存期(DFS), OS为次要研究终点。最终有722例患者入组, 与紫杉醇单药治疗组相比, 联合用药组的DFS(中位DFS 11.8个月 vs. 5.9个月; HR 0.60; $P < 0.001$)和ORR(36.9% vs. 21.2%, $P < 0.001$)差异有统计学意义。而OS在两组之间差异无统计学意义(中位OS 26.7个月 vs. 25.2个月; HR 0.88; $P = 0.16$)。3或4级的高血压(14.8% vs. 0, $P < 0.001$), 蛋白尿(3.6% vs. 0, $P < 0.001$), 头痛(2.2% vs. 0, $P = 0.008$)和脑血管缺血事件(1.9% vs. 0, $P = 0.02$)在联合用药组更为常见。本试验入组的患者以Her-2阴性为主(治疗组92.5%, 对照组89.9%), 与以前的试验相比, 本试验35.2%的

患者从未接受过化疗,只有 13.2% 的患者接受过辅助化疗。这有可能是在本试验中 DFS 在试验组与对照组差异有统计学意义的原因。

尽管存在争议,FDA 在 2008 年以贝伐单抗联合紫杉醇可明显改善患者的 DFS 而批准其作为 MBC 的一线治疗方案。

多西他赛(D)与紫杉醇系同一类药,但在作用机制及耐药性上两者又有所区别,由于 E2100 试验的鼓舞性结果,AVADO 试验^[9-10]研究多西他赛(100 mg/m²)联合贝伐单抗(7.5 mg/kg 或 15 mg/kg)与多西他赛(100 mg/m²)联合安慰剂(PL)作为一线方案治疗 MBC 或局部复发乳腺癌的疗效。这个随机、双盲、全球多中心的 III 期临床试验共入组了 736 例患者。主要临床终点是 PFS,次要临床终点包括 OS、TTF(time to treatment failure)、BOR(best overall response)等。主要入选标准为 Her-2 阴性,不能手术切除的局部复发或 MBC;未行解救化疗。经过中位数为 11 个月的随访后,发现 PFS 和 ORR 在联合用药组显著优于单药组并差异有统计学意义[PFS:D + BV(7.5 mg/kg),HR 0.69(95% CI,0.54 ~ 0.89),P = 0.0035;D + BV(15 mg/kg),HR 0.61(95% CI,0.48 ~ 0.78),P = 0.0001。ORR:D + PL 44.4% vs. D + BV(7.5 mg/kg)55.2%,P = 0.0295;D + PL 44.4% vs. D + BV(15 mg/kg)63.1%,P = 0.0001]。OS 则因随访时间较短尚未有最终结果。试验入组的患者为 Her-2 阴性,对于 Her-2 阳性的患者其 VEGF 的表达以及对贝伐单抗的反应^[11]目前仍需更深入的研究。

有研究认为紫杉类药物有抗血管增殖的效应^[12],其与贝伐单抗联用可能产生协同效应,这可能是以上两个临床试验有效的其中一个原因。这促使研究者探究贝伐单抗与其他的化疗方案联用的临床疗效。而 RIBBON1^[10,13]旨在研究 MBC 的标准一线化疗方案在联合应用贝伐单抗后的治疗效果。其中联合化疗 + 贝伐单抗组与单用化疗组的患者数为 2:1,化疗方案为卡培他滨 2000 mg/m² × 14 d,紫杉醇[纳米颗粒白蛋白结合紫杉醇(nab-paclitaxel)260 mg/m²或多西他赛 75 mg/m²或 100 mg/m²,每 3 周一次],或以蒽环类为主的化疗方案(每 3 周一次)。BV 或 PL 剂量为 15 mg/kg,每 3 周一次。入组标准为 MBC 或局部复发性乳腺癌,未行解救化疗,ECOG PS 0 或 1,Her-2 阴性(-)以及无中枢神经系统转移。PFS 为首要临床终点,次要临床终点包括 OS、ORR、独立机构评估的 PFS。此多中心、随机 III 期临床试验共入组了 1237 例患者(Cap,615 例;T,307 例;Ant,315 例),由于统计效度的问题,以紫杉醇类为基础(包括多西他赛)和以蒽环类药物为主的化疗组(T + Ant)联合分析,Cap 组单独分析。中位随访时间在 Cap 组和 T + Ant 组分别为 15.6 和 19.2 个月(表 1),结果提示当联用贝伐单抗治疗 MBC 后,PFS 较单用化疗有显著性的改善,OS 因数据不足而尚未得出最终结果。同以上几个试验相同,入组的患者为 Her-2 阴性,本试验证实贝伐单抗与其他 MBC 的一线化疗方案联用的临床效果也是优于单用化疗方案的。

表 1 Ribbon1 临床试验的结果

项目	Cap (n = 615)		T + Ant (n = 622)	
	PL (n = 206)	BV (n = 409)	PL (n = 207)	BV (n = 415)
PFS	HR (95% CI) 0.688 (0.564, 0.840)		0.644 (0.522, 0.795)	
	Log-rank P 值 0.0002		<0.0001	
	中位随访(月) 5.7	8.6	8.0	9.2
ORR ^a [例,(%)]	38 (23.6)	115 (35.4)	67 (37.9)	177 (51.3)
	P 值 0.0097		0.0054	
OS	HR (95% CI) 0.847 (0.631, 1.138)		1.032 (0.774, 1.376)	
	Log-rank P 值 0.2706		0.8298	
	中位 OS(月) 21.2	29.0	23.8	25.2

注:PL:安慰剂;BV:贝伐单抗;Cap:卡培他滨;T:紫杉醇;Ant:蒽环类;HR = 风险比;^a只包括基线可评估病灶的患者

RIBBON2^[10,14]则评估作为二线化疗方案联用贝伐单抗治疗 MBC 的疗效。试验设计及入组标准与 RIBBON1 相似,化疗药物剂量为[T;紫杉醇 90 mg·(m²)⁻¹·周⁻¹连用 3 周停 1 周;紫杉醇 175 mg/m²,每 3 周一次;nab-paclitaxel 260 mg/m²,每 3 周一次;多西他赛 75 ~ 100 mg/m²,每 3 周一次],吉西他滨(G;1250 mg/m²,d1,d8,每 3 周一次),卡培他滨(Cap;2000 mg/m²,d1 ~ 14,每 3 周一次),或长春瑞滨[V,30 mg·(m²)⁻¹·周⁻¹]。BV 或 PL 剂量为 10 mg/kg 每两周一次或 15 mg/kg 每 3 周一次,决定于采用的化疗方案。试验共入组了 684 例患者(T,304;G,160;Cap,144;V,76)。试验中位 PFS 在化疗 + PL 和化疗 + BV 组分别为 5.1 个月 vs. 7.2 个月(HR 0.775,P = 0.0072),ORR(29.6% vs. 39.5%,P = 0.0193)差异均有统计学意义。中期 OS 分析(16.4 个月 vs. 18.0 个月,P = 0.372)差异无统计学意义(表 2)。

以上临床试验的结果为贝伐单抗在 MBC 的治疗奠定了基础,目前正在进行的临床试验正积极探讨贝伐单抗在早期乳腺癌的治疗,联合内分泌治疗^[15],联合曲妥珠单抗治疗以及在三阴性乳腺癌的治疗^[16]等方面的疗效。已经公布试验结果的往往以 PFS 作为临床首要的观察终点,而有些学者认为这值得商榷,MBC 的患者往往应用过多种治疗方案,并呈现多重耐药,单纯以 PFS 作为临床受益评估标准是否有失偏颇,确定更准确评估乳腺癌患者临床受益的指标仍有待进一步探讨。

(二)酪氨酸激酶抑制剂 TKIs(tyrosine kinase inhibitors)

VEGFR 属酪氨酸激酶受体(RTK),其胞质内含激酶结构域,小分子激酶抑制剂能够竞争 ATP 结合从而抑制激酶激活,从

而抑制 VEGF 的信号传导。由于激酶结构域的保守结构,这一类分子往往可以抑制其他 RTK 家族,包括 PDGFR、Raf、EGFR 等^[17]。此类分子的多个作用靶点使其可以同时抑制肿瘤增殖及转移过程中多个异常激活的通路。

表 2 Ribbon2 临床试验部分结果

项目	化疗 + PL (n = 225)	化疗 + BV (n = 59)
中位 PFS (月)	5.1	7.2
HR		0.775
P 值		0.0072
ORR (%)	29.6	39.5
P 值		0.0193 ^a
中位 OS ^b (月)	16.4	18.0
P 值		0.372
导致 BV/PL 停药 的不良反应 (%)	7.2	13.3
严重不良反应 (%)	17.6	24.5

注:^aα = 0.01; ^b中期分析, α = 0.04

Sunitinib 是作用于多个靶点的口服 TKI,可以抑制 VEGFR、PDGFR、KIT 以及 CSF-1 受体。在一个包括 64 例患者的多中心 II 期临床试验中^[18],Sunitinib 作为蒽环类药物或紫杉醇药物治疗失败的 MBC 单药治疗方案。患者给予口服 Sunitinib 50 mg/d × 4 周,每 6 周一次,其中 7 例患者获得了部分缓解 (partial response, PR) (中位持续时间 19 周),ORR 11%,3 例患者疾病无进展持续 6 周。中位 TTP 和 OS 分别是 10 周和 38 周。其中 36 例 (56%) 因副反应 (AEs) 而调整剂量,最常见的 AEs 为乏力、恶心、腹泻、黏膜炎和厌食,并且治疗 AEs 与血浆内 VEGF 升高和游离的 VEGFRs 降低有关。

而一个 I 期临床试验研究 Sunitinib 联合紫杉醇作为进展期乳腺癌或 MBC 一线治疗方案的应用^[19]。Sunitinib 初始剂量为 25 mg/d 并可连续调整剂量增至 37.5 mg/d 或减少到 12.5 mg/d,联合紫杉醇 90 mg · (m²)⁻¹ · 周⁻¹,用 4 周停 1 周。参加试验的 20 例患者中,17 例有可评估病灶,7 例未行过化疗。至 2007 年 3 月,5 例出现 OR (objective response) (3 例为 PR,2 例 CR,3 例获得 SD; RECIST 标准)。3 级 AEs 包括乏力 (29%),腹泻 (14%),手足综合征 (10%) 和神经受累 (10%)。同期进行的另一个临床试验采用 Sunitinib 联合多西他赛 (D 方案) 治疗应用含蒽环类的辅助化疗后局部复发乳腺癌或 MBC^[19]。D 方案为多西他赛 75 mg/m² d1 和 Sunitinib 37.5 mg/d × 2 周,每 3 周一次。最常见的 AEs 是严重的粒细胞缺乏,3 例发生了粒细胞缺乏性发热。到 2007 年 3 月,8 例 PR,4 例获得了 SD (RECIST 标准)。

其他 TKIs 如 Sorafenib、Vandetanib (ZD6474) 等作为乳腺癌辅助治疗的方案正在研究中^[20]。TKIs 临床前期的试验结果令人鼓舞,其 AEs 也是可控。由于 TKIs 具有小分子结构,可口服给药,作用于多个靶点等优点,使得此类药物在临床试验中正进行着积极的研究,以期进一步探讨其在乳腺癌治疗中扮演的角色。

三、节律化疗 (metronomic chemotherapy) (表 3)

表 3 目前正在进行节律化疗的 III 期临床试验

入选病例	治疗组	对照组	NCT ID
新辅助化疗后残留病灶	1. 饮食控制 2. 饮食控制和运动 3. 贝伐单抗,节律化疗和饮食控制 4. 贝伐单抗,节律化疗,饮食控制和运动	NCT00496665	
三阴性乳腺癌	标准辅助化疗贯穿 1 年卡培他滨节律化疗	标准辅助化疗	NCT01112826
局部进展期,复发和 MBC	贝伐单抗 d1, d15, iv; 环磷酰胺 d1 ~ 28, qd 口服。卡培他滨 d1 ~ 28, tid 口服, 4 周 1 个疗程	贝伐单抗 d1, d15, iv; 紫杉醇 d1, d8, d15, iv; 4 周一疗程	NCT01131195

注:数据源于: <http://clinicaltrials.gov/ct2/home>. accessed time: 10/10/2010 5:17:46 PM

节律化疗指高频度给药,不存在长时间的不给药间隙,而给药剂量远小于药物的最大耐受量 (maximum tolerance dose, MTD)。基础研究发现细胞毒性药物 PTX、4-HC、BMS-275183、epothilone B,包括近来的紫杉醇类药物,其抑制 ECs 增殖的 IC50 值

非常低,比如在 25 ~ 150 pmol/L,但要求 ECs 持续暴露于这些药物。其他种类的细胞即使在长达 144 h 的暴露后仍不受任何影响^[21]。由此推想节律化治疗的机制可能有两种:(1)直接作用,使激活的 ECs 生长抑制,促使其凋亡;(2)上调 Thrombospondin1(一种已知具抑制血管增殖作用的分子)的表达,通过 CD36 受体介导的凋亡程序实现^[22]。由于节律化治疗的作用靶点在 ECs,节律化治疗联合抗血管增殖治疗可能会产生更好的疗效。目前正在进行的关于节律化治疗的 III 期临床研究见表 3。

一项贝伐单抗联合节律化治疗的临床试验纳入了 46 例进展期乳腺癌患者^[23],节律化方案采用卡培他滨 500 mg tid 和环磷酰胺 50 mg/d 联合贝伐单抗 10 mg/kg 每 2 周一治疗。结果:1 例 CR(2%),21 例 PR(46%),19 例 SD(41%),5 例 PD(11%)。ORR 48% (95% CI,33% ~ 63%)。8 例患者为长期疾病无进展(long-term disease stabilization)(SD > 24 周),总临床受益率为 68% (95% CI,51% ~ 81%),中位 TTP 为 42 周(95% CI,26 ~ 72 周)。毒性反应通常为轻微。3~4 级的非血液相关的 AEs 包括高血压($n=8$),转氨酶异常($n=2$)以及恶心/呕吐($n=2$)。较高的基线 CECs 与 OR ($P=0.02$),临床受益率($P=0.01$)和 PFS ($P=0.04$)相关,然而其作为筛选抗血管增殖治疗潜在受益人群的生物标记物仍有待更进一步的研究。

四、抗血管增殖治疗耐药的机制及副作用

尽管在临床前期或临床试验证实了抗血管增殖的疗效,但受益多数是一过性的,而肿瘤进展或复发则不可避免。目前考虑抗血管增殖的治疗策略的耐药机制有两种模式:逃逸性耐药(evasive resistance),内在性耐药(intrinsic or pre-existing indifference)^[24]。逃逸性机制可能包括其他促血管增殖信号上调后的血管增殖作用、促血管增殖的炎症细胞的募集或周细胞保护性作用增加等机制;而内在性耐药涉及的机制相同,只是这些机制在用药前已经激活,肿瘤表现为无反应。

VEGF 信号通过 ECs 上的 VEGFR 介导,下游的分子及细胞事件包括 NO 和 PGI₂ 的合成,ECs 的增殖及通透性增加等^[25]。依赖于 VEGF 的功能对生理状态下的 ECs 至关重要。阻断 VEGF 通路的治疗可导致很多副作用,包括:高血压,动脉血栓,心功能异常,蛋白尿,伤口愈合及组织修复功能低下等^[26]。临床试验证实多数并发症是轻微的可控制的,但有的并发症可能会危及生命,如胃肠道穿孔,颅内出血等。虽有个案报道将贝伐单抗用于中枢神经系统转移并有效者^[27],但目前的临床研究排除标准几乎都包括中枢神经系统转移。因此,临床决策时应仔细评估患者受益-风险比,对于高风险的患者更应如此。

五、总结和展望

目前临床试验证实抗血管增殖策略在乳腺癌的治疗中应用是确切有效的,进一步的研究则针对预测此治疗策略的受益人群,治疗反应的评估等。有研究认为 E2100 试验的患者中,VEGF-1154 AA 和 VEGF-2578 AA 的基因型患者的中位 OS 较长,而 VEGF-634 CC 和 VEGF-1498 TT 基因型的患者对 3~4 级高血压的发生具保护作用^[28]。尽管循环中的 VEGF 水平可能与肿瘤进展或转移相关,但作为治疗反应的生物学标记仍不可靠,新的影像学诊断技术如 PET、MRI、CT 等其作为评估治疗反应的手段仍需大规模的临床试验验证^[29]。此外,在早期乳腺癌中应用抗血管增殖药,评估其与其他治疗手段如内分泌治疗、放疗以及维持治疗联合的临床效果都是需要进一步深入的研究。

参 考 文 献

- [1] Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med*,2003,9(6):669-676.
- [2] Fox SB, Generali DG, Harris AL. Breast tumour angiogenesis. *Breast Cancer Res*,2007,9(6):216.
- [3] Dvorak HF. Angiogenesis: update 2005. *J Thromb Haemost*,2005,3(8):1835-1842.
- [4] Ferrara N, Kerbel RS. Angiogenesis as a therapeutic target. *Nature*,2005,438(7070):967-974.
- [5] Longo R, Gasparini G. Anti-VEGF therapy: the search for clinical biomarkers. *Expert Rev Mol Diagn*,2008,8(3):301-314.
- [6] Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, et al. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov*,2004,3(5):391-400.
- [7] Miller KD, Chap LI, Holmes FA, et al. Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*,2005,23(4):792-799.
- [8] Miller K, Wang M, Gralow J, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*,2007,357(26):2666-2676.
- [9] Miles D, Chan A, Romieu G, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of bevacizumab with docetaxel or docetaxel with placebo as first-line therapy for patients with locally recurrent or metastatic breast cancer (mBC): AVADO. Presented at: the American Society of Clinical Oncology Annual Meeting, 2008.
- [10] O'Shaughnessy JA, Brufsky AM. RiBBON 1 and RiBBON 2: phase III trials of bevacizumab with standard chemotherapy for metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer*,2008,8(4):370-373.
- [11] Pegram MD, Reese DM. Combined biological therapy of breast cancer using monoclonal antibodies directed against HER2/neu protein and vascular endothelial growth factor. *Semin Oncol*,2002,29(3 Suppl 11):29-37.
- [12] Miller KD, Sweeney CJ, Sledge GW Jr. Redefining the target: chemotherapeutics as antiangiogenics. *J Clin Oncol*,2001,19(4):1195-1206.
- [13] Robert NJ, Dieras V, Glaspy J, et al. RiBBON-1: Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab (B) for first-line treatment of HER2-negative locally recurrent or metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol*,2009,27(15s).
- [14] Brufsky A, Bondarenko I, Smirnov V, et al. RiBBON-2: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Trial Evaluating the

Efficacy and Safety of Bevacizumab In Combination with Chemotherapy for Second-Line Treatment of HER2-Negative Metastatic Breast Cancer. *Cancer Res*, 2009.

- [15] Traina TA, Rugo HS, Caravelli JF, et al. Feasibility Trial of Letrozole in Combination With Bevacizumab in Patients With Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol*, 2010, 28(4):628-633.
- [16] Sachdev JC, Jahanzeb M. Evolution of bevacizumab-based therapy in the management of breast cancer. *Clin Breast Cancer*, 2008, 8(5):402-410.
- [17] Ivy SP, Wick JY, Kaufman BM. An overview of small-molecule inhibitors of VEGFR signaling. *Nat Rev Clin Oncol*, 2009, 6(10):569-579.
- [18] Burstein HJ, Elias AD, Rugo HS, et al. Phase II study of sunitinib malate, an oral multitargeted tyrosine kinase inhibitor, in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol*, 2008, 26(11):1810-1816.
- [19] Abstracts of the 30th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. December 13-16, 2007. San Antonio, Texas, USA. *Breast Cancer Res Treat*, 2007, 106 Suppl 1:S1-350.
- [20] Marty M, Pivot X. The potential of anti-vascular endothelial growth factor therapy in metastatic breast cancer: clinical experience with anti-angiogenic agents, focusing on bevacizumab. *Eur J Cancer*, 2008, 44(7):912-920.
- [21] Munoz R, Shaked Y, Bertolini F, et al. Anti-angiogenic treatment of breast cancer using metronomic low-dose chemotherapy. *Breast*, 2005, 14(6):466-479.
- [22] Kerbel RS, Kamen BA. The anti-angiogenic basis of metronomic chemotherapy. *Nat Rev Cancer*, 2004, 4(6):423-436.
- [23] Dellapasqua S, Bertolini F, Bagnardi V, et al. Metronomic cyclophosphamide and capecitabine combined with bevacizumab in advanced breast cancer. *J Clin Oncol*, 2008, 26(30):4899-4905.
- [24] Bergers G, Hanahan D. Modes of resistance to anti-angiogenic therapy. *Nat Rev Cancer*, 2008, 8(8):592-603.
- [25] Higa GM, Abraham J. Biological mechanisms of bevacizumab-associated adverse events. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2009, 9(7):999-1007.
- [26] Chen HX, Cleck JN. Adverse effects of anticancer agents that target the VEGF pathway. *Nat Rev Clin Oncol*, 2009, 6(8):465-477.
- [27] Labidi SI, Bachelot T, Ray-Coquard I, et al. Bevacizumab and paclitaxel for breast cancer patients with central nervous system metastases: a case series. *Clin Breast Cancer*, 2009, 9(2):118-121.
- [28] Schneider BP, Radovich M, Miller KD. The role of vascular endothelial growth factor genetic variability in cancer. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(17):5297-5302.
- [29] Longo R, Gasparini G. Challenges for patient selection with VEGF inhibitors. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2007, 60(2):151-170.

(收稿日期:2010-10-13)

(本文编辑:郝锐)

郑建彬, 孙强. 拮抗血管增殖在乳腺癌治疗中的应用进展[J/CD]. *中华临床医师杂志:电子版*, 2011, 5(3):769-773.