

·直肠癌专题·

晚期结直肠癌抗血管生成靶向治疗研究进展

孙 峰¹, 鲍扬漪², 朱 婷¹, 李玉芝¹(安徽医科大学第三附属医院/合肥市第一人民医院肿瘤内科¹, 血液肿瘤科²,
安徽 合肥 230061)

摘要:结直肠癌是最常见的恶性肿瘤之一,大多数患者确诊时已属于晚期,姑息性化疗为主要的治疗手段,但单纯化疗有效率低,效果不理想,如何提高化疗效果则至关重要,靶向治疗在晚期结直肠癌的综合治疗模式中发挥着重要作用。结直肠癌是富含血管的肿瘤,血管生成对肿瘤的发生发展起着重要的作用,抗血管生成肿瘤治疗逐渐成为一种有前景的肿瘤治疗方法。血管内皮生长因子(VEGF)因其在血管生成过程中的关键作用成为了一个重要的治疗靶点。多种以 VEGF 及其通路为靶点的药物已经在临床中广泛用于晚期结直肠癌的治疗。本文就抗血管生成靶向药物在晚期结直肠癌靶向治疗中的研究进行综述。

关键词:血管生成;靶向治疗;血管内皮生长因子;结直肠癌

中图分类号:R735.3

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2019.17.001

文章编号:1006-1959(2019)17-0001-04

Advances in Anti-angiogenesis Targeted Therapy for Advanced Colorectal Cancer

SUN Feng¹, BAO Yang-yi², ZHU Ting¹, LI Yu-zhi¹(Department of Oncology¹, Department of Hematology², the Third Affiliated Hospital of Anhui Medical University/
Hefei First People's Hospital, Hefei 230061, Anhui, China)

Abstract:Colorectal cancer is one of the most common malignant tumors. Most patients have advanced diagnosis at the time of diagnosis. Palliative chemotherapy is the main treatment. However, chemotherapy alone is inefficient and the effect is not satisfactory. How to improve the chemotherapy effect is crucial. Importantly, targeted therapy plays an important role in the comprehensive treatment of advanced colorectal cancer. Colorectal cancer is a tumor rich in blood vessels. Angiogenesis plays an important role in the development of tumors. Anti-angiogenic tumor therapy has gradually become a promising treatment for cancer. Vascular endothelial growth factor (VEGF) has become an important therapeutic target for its critical role in angiogenesis. A variety of drugs targeting VEGF and its pathway have been widely used in the treatment of advanced colorectal cancer in the clinic. This article reviews the progress of anti-angiogenic targeting drugs in the targeted therapy of advanced colorectal cancer.

Key words:Angiogenesis; Targeted therapy; Vascular endothelial growth factor; Colorectal cancer

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)发病率位于肺癌、乳腺癌之后,是世界第3大恶性肿瘤,其死亡率位于恶性肿瘤的第4位,位于肺癌、肝癌及胃癌之后。我国结直肠癌发病率亦逐年上升,其发病率和死亡率均位居恶性肿瘤的第5位^[1]。约30%的结直肠癌患者在确诊时,已出现远处转移,晚期结直肠癌患者的治疗主要依赖于姑息性化疗,但单纯化疗有效率低,效果不理想^[2],因肿瘤转移和复发导致死亡的患者高达30%^[3]。近年来随着人们对肿瘤细胞信号转导途径的深入研究,作用于肿瘤细胞的受体、细胞周期以及血管生存的靶向药物也开始进入人们的视野。肿瘤生长依赖于血管的形成,肿瘤转移和侵袭也和血管的生成密切相关。研究表明阻断肿瘤血管能抑制或消除肿瘤细胞。结直肠癌是富含血管的肿瘤,结直肠癌生物学进展的重要因素是肿瘤间质的血管生成^[4]。大量的临床试验和临床应用表明抗血管生成药物在晚期结直肠癌治疗中取得了很好的疗效,可以显著地延长患者的无进展生存期和总

的生存期,同时患者也表现出良好的耐受性,为晚期结直肠癌的综合治疗提供了新的思路。本文就抗血管生成靶向药物在晚期结直肠癌靶向治疗中的研究进展进行阐述。

1 肿瘤血管生成

苏格兰外科医生 John Hunter 在 1787 年第 1 次描述新生血管,将生理和病理的血管生成描述成“新的血管形成”。肿瘤的新生血管生成是从已存在的血管上芽生出新的血管,是一个无控的过程,它包括内皮细胞的增殖、迁移和细胞外基质的降解。德国病理学家在 1800 年研究中发现了部分人类肿瘤的高度血管化,从而提出肿瘤进展中起着重要的致病作用是新生的血管。哈佛大学 Folkman 教授在 1971 年首次提出肿瘤的生长和血管密切相关,被称为里程碑式的发现。Dvorak 教授 1983 年发现血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF), 1989 年 Ferrara 教授确立了 VEGF 在肿瘤中的重要地位,紧接着在 1992 年确认了第 1 个 VEGF 受体。后续研究表明肿瘤细胞的生存、局部侵袭及转移和新生血管密切相关。

2 血管内皮生长因子

新生细胞的快速生长可以使促血管新生物质的上调,维持肿瘤的持续生长,常见的促血管新生物质

基金项目:合肥市借转补医疗卫生项目(编号:YW201512010003)

作者单位:孙峰(1980.9-),男,安徽安庆人,硕士,副主任医师,从事肿瘤个体化治疗及姑息性治疗

通讯作者:鲍扬漪(1957.9-),女,安徽安庆人,本科,硕士生导师,主任医师,从事肿瘤个体化治疗、免疫及姑息性治疗

包括血管内皮生长因子 A(VEGF-A)、血小板衍生生长因子(PDGF)、胎盘生长因子(placental growth factor, PIGF)和成纤维细胞生长因子 2(FGF-2)。其中 VEGF 成为此领域中的主要研究对象。VEGFR 由 1 个跨膜结构域、1 个胞内酪氨酸激酶序列、7 个胞外类免疫球蛋白结构域组成。它的家族包含 VEGF-A 及其亚型、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、VEGF-E、VEGF-F 及 PIGF。VEGF 可以通过它相应的 TKI 受体结合发挥生理作用, 目前发现它的受体有 5 种: VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3、NP-1 和 NP-2。不同的 VEGF 受体可以和不同的配体相结合从而能发挥着不同的生物学作用, 其中 VEGFR-2 在血管生成处于重要的地位, VEGFR-3 和淋巴管生成密切相关。肿瘤的生长和转移是需要血管和淋巴管的生成, 肿瘤一旦没有血管和淋巴管就会坏死甚至凋亡, 转移也就会停止。因此, 抗肿瘤血管生成的药物在临床广泛应用: 大分子靶向药物主要是通过对 VEGF 的配体和受体来阻断血管生成; 小分子酪氨酸激酶抑制剂则是通过 VEGF 受体的激酶来阻断血管生成。

3 针对 VEGF 的大分子单抗

3.1 贝伐珠单抗 贝伐珠单抗是一种人源化的鼠 VEGF 单克隆抗体, 可以与人 VEGF-A 的所有亚型结合, 阻断 VEGFR-1 和 VEGFR-2 信号传导通路, 抑制肿瘤血管生成, 阻断肿瘤生长所必需的营养供应。贝伐珠单抗可使现有的肿瘤血管退化, 降低肿瘤间质的压力, 使化疗药物可以更容易释放到肿瘤组织内部, 使肿瘤内化疗药物的浓度增加了约 50%, 增强化疗的作用^[6]。国外研究^[6-9]提示 VEGF 给患者带来生存获益。贝伐珠单抗联合化疗在晚期结直肠癌一线治疗中拥有多项充足的临床试验数据^[10], 化疗联合贝伐珠单抗在无进展生存期和总生存均取得显著的获益。一旦转移性结直肠癌一线治疗后病情进展, 需进入二线治疗。Giantonio BJ 等^[11]的研究中将一线使用伊立替康失败的晚期结直肠癌患者, 二线选择贝伐珠单抗联合 FOLFOX4 方案, 结果显示贝伐珠单抗联合 FOLFOX4 可以提高化疗的有效率, 显著延长患者的生存时间。

贝伐珠单抗在化疗后进展的结直肠癌患者继续使用仍可以获益。Bennouna J 等^[12]的研究发现既往接受贝伐单抗联合一线化疗后病情进展的晚期结直肠癌患者, 化疗联合贝伐单抗较不联合组的中位总生存期可以显著的延长(11.2 个月 vs 9.8 个月)。Masi G 等^[13]的研究也证实一线化疗联用贝伐珠单抗进展后, 跨线继续应用贝伐珠单抗也能延长生存期。鉴于贝伐珠单抗在临床上的应用越来越广, 贝伐珠单抗是否需要维持治疗成为近期研究的热点。Diaz-Rubio E 等^[14]在 MACRO III 期试验中总纳入 480 例晚

期结直肠癌患者均接受 6 个周期 XELOX 联合贝伐珠单抗方案, 疗效稳定的患者随机分为两组分别继续使用原方案或者仅以贝伐珠单抗维持治疗, 结果显示两组在无进展生存期和总生存比较, 差异均无统计学意义, 而贝伐单抗组耐受性更好, 表明继续给予贝伐珠单抗维持治疗可能为最佳选择。Simkens LH 等^[15]的临床研究对贝伐珠单抗维持治疗进行探讨, 总纳入 558 例晚期结直肠癌患者均接受 6 个周期 CAPOX-B(XELOX 联合贝伐珠单抗)方案, 疗效稳定患者随机分为两组, 一组观察组, 另一组继续卡培他滨联合贝伐珠单抗, 如疾病出现第一次进展后, 两组再次给予 CAPOX-B 治疗直到疾病出现第二次进展, 结果显示维持治疗可延长患者二次进展的无进展生存期(PFS)。还有大量研究也证实贝伐珠单抗在晚期结直肠癌维持治疗中的作用^[16-18]。上述一系列研究证实贝伐单抗在晚期结直肠癌的各线治疗中都发挥着积极的作用, 但遗憾的是贝伐珠单抗在结直肠癌患者术后辅助化疗中疗效甚微^[19,20]。

贝伐珠单抗在 VEGF 的阻断过程中会影响正常血管内皮的生成和增殖, 因此在治疗过程中带来一些相关的不良反应^[21], 比如有高血压、胃肠道穿孔、切口愈合延迟、出血、静脉血栓及充血性心力衰竭。Ranpura V 等^[22]的 Meta 分析提示贝伐珠单抗相关的最常见的严重不良事件是胃肠道穿孔和出血, 化疗联合贝伐珠单抗与单纯化疗比较, 虽然联合组严重不良事件总发生率较单纯组增加 6.9%, 但是贝伐珠单抗在晚期结直肠癌治疗中依然取得显著的获益。

3.2 阿柏西普 阿柏西普是一种重组人融合蛋白, 它由 VEGFR-1 的第 2 免疫球蛋白域、VEGFR-2 的第 3 免疫球蛋白域和免疫球蛋白 G1 的 Fc 段融合而成。与贝伐珠单抗相比, 阿柏西普对 VEGF-A 的亲合力更高, 和 VEGF-B 和胎盘生长因子紧密结合, 能抑制这些蛋白与内源性受体结合和活化, 减少新生血管生成、降低血管的通透性, 是具有临床应用价值的抗血管生成剂。Van Cutsem E 等^[23]的研究对一线以奥沙利铂为基础的化疗失败的晚期结直肠癌患者接受二线 FOLFIRI 联合阿柏西普和单纯化疗进行对比, 结果发现联合组较对照组可明显延长患者的无进展生存期和总生存期, 亚组分析发现对既往接受过贝伐单抗治疗的患者仍可以获益。另一项对阿柏西普安全性的研究在西班牙人群中进行, FOLFIRI 联合阿柏西普可提高患者的疗效, 不良反应也可耐受, 常见的毒副反应如乏力、无力、高血压、腹泻以及静脉血栓。2012 年 FDA 批准 FOLFIRI 联合阿柏西普可用于转移性结直肠癌的二线治疗。

4 酪氨酸激酶受体的小分子抑制剂

TKIs 不但可以针对 VEGF 激酶, 而且也能针对

下游引起细胞增殖的胞内信号传导途径:RAS、RAF、ERK、MEK等。约一半的结直肠癌患者可存在RAS和RAF基因的突变,这样能引起VEGF的表达改变,这是临床上应用TKIs治疗结直肠癌的基础。索拉非尼(sorafenib)和舒尼替尼(sunitinib)在透明细胞肾癌和肝细胞癌取得显著疗效,但在结直肠癌临床研究中并没有取得显著的疗效。新一代TKI瑞格菲尼是针对KIT、VEGFR-2、PDGFR-B等多种酪氨酸激酶。临床研究证实瑞格菲尼可有效抑制肿瘤生长和转移,特别是在对所有现有标准治疗失败的晚期结直肠癌患者中取得了显著的疗效。Grothey A等^[24]的研究中随机给予既往所有标准治疗方案失败的晚期结直肠癌患者以安慰剂或瑞格菲尼,结果表明瑞格菲尼可显著改善患者PFS和总生存期(OS)。2012年美国FDA批准瑞格菲尼上市作为晚期结直肠癌患者的后线挽救治疗。

5 其他抗血管生成药物

重组人血管内皮抑制素是我国自主研发开发的抗血管抑制剂,具有多靶点抗肿瘤血管形成的作用,是迄今为止作用最强的血管生成抑制因子药物。在进行抗肿瘤血管形成的同时可以促进肿瘤新生血管的正常化^[25],在正常化时间窗内应用药物效果最理想^[26]。恩度通过阻断VEGF与内皮细胞结合、抑制Wnt信号、结合基质金属蛋白酶催化活性区、抑制bcl-2、bcl-xl等表达途径来发挥抗血管生成效应^[27]。已经有越来越多的研究证实^[28]重组人血管内皮抑制素联合化疗治疗晚期结直肠癌肿瘤缓解率、生活质量改善率均较单纯化疗有明显提高,不良反应上却无差异,说明该药物是安全有效的。沙利度胺最早作为镇静剂应用,但随着近年来研究不断深入,人们发现它还具有免疫调节和抗肿瘤的作用,它可以通过抑制VEGF和成纤维细胞因子分泌(bFGF),从而抑制血管生成,可以减少整合素亚基的合成,抑制环氧化酶-2,降低肿瘤内微血管的密度,抑制肿瘤增生。国内外研究表明^[29]沙利度胺对在多种恶性肿瘤治疗中显示出较好的疗效及安全性。

6 疗效的预测

随着靶向药物在结直肠癌临床的广泛应用,选择合适的预测疗效的标记物也越来越重要。现研究主要从肿瘤组织分子标志物、血清肿瘤标志物、细胞因子及其他血液学分子标志、基因型及单核苷酸多态性、影像学检查等方向寻找可能有效的标记物,但由于实验结果可靠性较低、样本量的不理想以及缺乏前瞻性预测研究等问题,抗血管生成药物至今没有明确的疗效预测标记物。在研究贝伐单抗诱导高血压和晚期结直肠癌预后关系的荟萃分析发现,贝伐单抗诱导高血压的患者与未出现高血压的患者比

较,其无进展生存期和总生存均有明显提高,可能会成为其在转移性结直肠癌中的疗效预测指标。

7 总结与展望

抗血管生成靶向药物在转移性结直肠癌各线治疗中均取得显著获益,患者也表现出良好的耐受性。抗血管生成药物的主要靶点针对的是血管内皮细胞,它的效应针对肿瘤生长的微环境而不是肿瘤的本身,所以抗血管生成药物只有联合细胞毒药物才可以发挥临床疗效,但是抗血管生成靶向药物以何种方式应用于临床效果最佳仍在不断探索之中。抗血管生成靶向药物现仍无明确的疗效预测标记物,相信随着科学技术不断地进步,通过分子生物学可以检测出结直肠癌发生、发展的重要基因,从而能预测结直肠癌靶向治疗的疗效,为患者提供优质的个体化治疗方案。

参考文献:

- [1]雷雨,于娇,何莉,等.沙利度胺联合XELOX方案治疗转移性结肠癌的预后效果及影响因素[J].解放军医药杂志,2018,30(10):23-26.
- [2]André T, Gramont AD, Vernerey D, et al. Adjuvant Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin in Stage II to III Colon Cancer: Updated 10-Year Survival and Outcomes According to BRAF Mutation and Mismatch Repair Status of the MOSAIC Study[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(35):4176-4187.
- [3]Beppu T, Emi Y, Tokunaga S, et al. Liver resectability of advanced liver-limited colorectal liver metastases following mFOLFOX6 with bevacizumab (KSCC0802 Study)[J]. Anticancer Res, 2014, 34(11):6655-6662.
- [4]张志红. 贝伐单抗联合化疗晚期结直肠癌的效果研究[J]. 中国生化药物杂志, 2017, 37(9):131-132.
- [5]谢永铮, 任学群. 贝伐珠单抗联合FOLFOX治疗晚期转移性结直肠癌的临床疗效及安全性评价[J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(22):2208-2210.
- [6]Fuchs CS, Fakhri M, Schwartzberg L, et al. TRAIL receptor agonist conatumumab with modified FOLFOX6 plus bevacizumab for first-line treatment of metastatic colorectal cancer: A randomized phase 1b/2 trial[J]. Cancer, 2013, 119(24):4290-4298.
- [7]记荣佳, 管凯, 庄建发, 等. 贝伐珠单抗联合化疗治疗晚期大肠癌的疗效和安全性的meta分析[J]. 海军医学杂志, 2018, 11(39):526-544.
- [8]Canavese M, Ngo DT, Maddern GJ, et al. Biology and therapeutic implications of VEGF-A splice isoforms and single-nucleotide polymorphisms in colorectal cancer [J]. Int J Cancer, 2017, 140(10):2183-2191.
- [9]Ma WW, Xie H, Fetterly G, et al. A Phase Ib Study of the FGFR/VEGFR Inhibitor Dovitinib With Gemcitabine and Capecitabine in Advanced Solid Tumor and Pancreatic Cancer Patients [J]. American Journal of Clinical Oncology, 2019, 42(2):184-189.
- [10]Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line

treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(10):1065-1075.

[11] Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200 [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(12):1539-1544.

[12] Bennouna J, Sastre J, Arnold D, et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(1):29-37.

[13] Masi G, Salvatore L, Boni L, et al. Continuation or reintroduction of bevacizumab beyond progression to first-line therapy in metastatic colorectal cancer: final results of the randomised BE-BYP trial [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(4):724-730.

[14] Diaz-Rubio E, Gomez-Espana A, Abad A, et al. First-line XELOX plus bevacizumab or single-agent bevacizumab as maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer: the phase III MACRO TTD study [J]. *Oncologist*, 2012, 17(1):15-25.

[15] Simkens LH, van Tintelen H, May A, et al. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in Metastatic colorectal cancer (CAIRO3): a phase 3 randomised controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group [J]. *Lancet*, 2015, 385(9980):1843-1852.

[16] Hegewisch-Becker S, Graeven U, Lerchenmüller CA, et al. Maintenance strategies after first-line oxaliplatin plus fluoropyrimidine plus bevacizumab for patients with metastatic colorectal cancer (AIO 0207): a randomised, non-inferiority, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(13):1355-1369.

[17] Koeberle D, Betticher DC, von Moos R, et al. Bevacizumab continuation versus no continuation after first-line chemotherapy plus bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer: a randomised phase III non-inferiority trial (SAKK 41/06) [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(4):709-714.

[18] Tournigand C, Chibaudel B, Samson B. Bevacizumab with or without erlotinib as maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer (GERCOR DREAM; OPTIMOX3): a randomised, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(15):1493-1505.

[19] Allegra CJ, Yothers G. Bevacizumab in stage II-III colon cancer: 5-year update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project C-08 trial [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(3):359-364.

[20] De Gramont A, Van Cutsem E, Schmoll HJ, et al. Bevacizumab plus oxaliplatin-based chemotherapy as adjuvant treatment for colon cancer (AVANT): a phase 3 randomised controlled trial [J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(12):1225-1233.

[21] Van Cutsem E, Prenen H, D'Haens G, et al. A phase I/II, open-label, randomised study of nintedanib plus mFOLFOX6 versus bevacizumab plus mFOLFOX6 in first-line metastatic, colorectal cancer patients [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(10):2085-2091.

[22] Ranpura V, Hapani S, Wu S. Treatment-related mortality with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis [J]. *JAMA*, 2011, 305(5):487-494.

[23] Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomised trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(28):3499-3506.

[24] Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2013, 381(9863):303-312.

[25] Li W, Zhao X, Du B, et al. Gold Nanoparticle-Mediated Targeted Delivery of Recombinant Human Endostatin Normalizes Tumour Vasculature and Improves Cancer Therapy [J]. *Sci Rep*, 2016(6):30619.

[26] 何朗, 孙永红, 蒋莉, 等. rh-Endostatin 与肿瘤血管正常化时相的关系初探 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2016, 23(19):1291-1297.

[27] Wang J, Xiao J, Wei X, et al. Circulating endothelial cells and tumor blood volume as predictors in lung cancer [J]. *Cancer Sci*, 2013, 104(4):445-452.

[28] 潘永勤, 焦根龙. 恩度联合化疗治疗晚期结直肠癌的近期疗效的 Meta 分析 [J]. *南方医科大学学报*, 2014, 34(2):270-274.

[29] Li L, Huang XE. Thalidomide combined with chemotherapy in treating patients with advanced lung cancer [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2016, 17(5):2583-2585.

收稿日期: 2019-5-24; 修回日期: 2019-6-10

编辑/肖婷婷