

5 Avastin

- 是以血管内皮生长因子（VEGF）为靶标的人源化单克隆抗体（MAb）。
- 可以导致肿瘤血管的退行性变。
- 减少肿瘤间压力，从而促使细胞毒物进入肿瘤。
- 可抑制新肿瘤血管的生成，抑制肿瘤生长。
- 第一个在III期临床试验中显示出抗癌效应的抗血管生成药物。

5 血管生成研究大事记

时间（年）	事件
1787	英国外科医生Dr. John Hunter首次使用术语“angiogenesis”（血管生成）来描绘驯鹿鹿角中的血管生长状况。
1935	美国波士顿的病理学家Dr. Arthur Tremain Hertig描述了妊娠猴子胎盘中的血管生成现象。
1971	美国外科医生Dr. Judah Folkman提出假设：肿瘤生长依赖血管生成过程。这个猜想于《新英格兰医学杂志》（ <i>New England Journal of Medicine</i> ）刊登后，他被当时主流的医生和科学家视为异类。
1975	Henry Brem和Judah Folkman在软骨内发现了第一种血管生成抑制因子。
1983	Dr. Harold Dvorak发现了血管通透性因子（VPF）。VPF与肿瘤组织内的血管渗漏相关。
1984	美国哈佛大学医学院（Harvard Medical School）的Yuen Shing和Michael Klagsbrun纯化出首个血管生成因子——碱性成纤维细胞生长因子（bFGF）。
1989	最重要的血管生成因子之一——血管内皮生长因子（VEGF）被 Napoleone Ferrara和by Jean Plouet发现。最后，人们证实VEGF就是1983年由Dr. Harold Dvorak发现的VPF。 一名儿科放射医师Dr. Carl White在美国丹佛使用干扰素 α 2a首次成功治愈了血管生成依赖性的良性肿瘤——肺血管瘤（hemangioma）。
1992	研究人员采用抗血管生成药物TNP-470在癌症病人身上进行首次临床试验。该项目由TAP制药公司资助。
1994	血管生成基金会（Angiogenesis Foundation）成立，旨在全球范围内推动与血管生成有关的医疗活动。
1997	美国FDA批准了第一款用于治疗糖尿病足溃疡的血管生成促进药物——Regranex。 Dr. Michael O'Reilly在《自然》（ <i>Nature</i> ）杂志发表了研究论文，报道适用抗血管生成药物——血管他丁（angiostatin）和内皮他丁（endostatin）可以使恶性肿瘤组织完全消失。
1998	美国FDA批准了第一个促进血管生成的激光疗法，用于治疗严重的晚期冠心病。
1999	美国FDA批准了首个血管靶向疗法（vascular targeting therapy），以用来治疗老年黄斑变性（age-related macular degeneration）。 大量抗血管生成药物纷纷进入临床：46种抗血管生成药物适用于治疗癌症、5种药物适用于治疗黄斑变性、1种药物适用于治疗糖尿病性视网膜膜病（DR），还有4种药物适用于治疗银屑病（psoriasis）。 大量的刺激血管生成药物进入临床试验：5种抗血管生成药物适用于治疗冠心病、5种药物适用于治疗外周血管性疾病（peripheral vascular disease）、1种药物适用于治疗中风，还有10种药物适用于治疗损伤修复。 Dr. Robert Kerbel和Dr. Judah Folkman进行的研究表明，某些传统的细胞毒性化疗药物在低剂量时可以抑制肿瘤血管的生成。 美国国立癌症研究院（U.S. National Cancer Institute）的主任Dr. Richard Klausner将发展抗血管生成疗法定为美国癌症治疗研究的方向。

2003	单克隆抗体药物Avastin（又名Bevacizumab）成为第一款在大规模临床试验中能抑制肿瘤血管生长、延长癌症患者生存期的抗血管生成药物。
2004	《新英格兰医学杂志》（ <i>New England Journal of Medicine</i> ）刊登了一篇非常重要的III期临床试验论文，该论文指出抗VEGF的单克隆抗体药物Avastin（又名Bevacizumab）能明显提高转移性结直肠癌患者的生成几率。
	FDA批准Bevacizumab用于治疗晚期结直肠癌患者。就在FDA通过Bevacizumab的同时，FDA的委员Mark McClellan将抗血管生成药物称作“第四类癌症疗法”。
	Pegaptanib（Macugen）——一种抗VEGF的药物成为了FDA批准的第一款抗VEGF药物，该药可用于治疗老年性黄斑变性。
2005	Erlotinib（Tarceva）——一种小分子EGFR酪氨酸激酶受体抑制剂获得了FDA的批准，用于治疗非小细胞肺癌（NSCLC）。
	Endostatin（Endostar）通过发挥下调多种促血管生成因子的作用从而抑制肿瘤血管生成和肿瘤转移的药物获得了中国相关部门的批准，用于治疗晚期肺癌。
	Sorafenib（Nexavar）——一种多酪氨酸激酶受体抑制剂在III期临床随机试验中相对安慰剂组表现出明显的延长晚期肾癌患者生存期的作用。
2006	FDA批准Sorafenib作为治疗晚期肾癌患者的二线用药。
	FDA批准Lenalidomide（Revlimid）——一种具有免疫调节功能及抗血管生成功能的药物作为治疗骨髓增生异常综合征（MDS）的药物。
	Sunitinib（Sutent）——一种多酪氨酸激酶受体抑制剂获得了美国FDA的批准，作为治疗晚期肾癌和胃肠道间质瘤（GIST）的一线用药。
2007	Ranibizumab（Lucentis）—— bevacizumab分子的小片段获得美国FDA的批准，可用于治疗老年性黄斑变性。
	Bevacizumab与paclitaxel及carboplatin联用能明显延长晚期NSCLC患者的生存期，同时还能对其它治疗方法无效的晚期NSCLC患者起到治疗作用。这是第一次发现抗血管生成药物与化疗药物联用能延长晚期NSCLC患者的生存期。
	在《新英格兰医学杂志》（ <i>New England Journal of Medicine</i> ）上发表的一篇III期临床试验论文表明，使用sorafenib治疗用一线药物治疗失败的晚期肾癌患者能明显获得比安慰剂组要高的生存率。
2008	Temsirolimus（Torisel）这种 mTOR抑制剂经过III期随机临床试验验证，获得FDA批准用于治疗晚期肾癌，它能明显提高未经治疗的预后极差的转移性肾癌患者的生存率，该结果发表在《新英格兰医学杂志》（ <i>New England Journal of Medicine</i> ）上。
	在《新英格兰医学杂志》（ <i>New England Journal of Medicine</i> ）上发表的一篇III期临床试验论文表明，sunitinib能使未经治疗肾癌转移患者的无疾病进展存活率（PFS）加倍。
	在美国临床肿瘤协会（ASCO）2007年年会上发表的一篇3期临床试验报告指出，sorafenib相比安慰剂组能延长晚期肝癌患者的总体生存时间（overall survival）达44%。基于这些成果，FDA于当年11月批准将sorafenib用于治疗不可切除的晚期肝癌。Sorafenib是第一个能治疗晚期肝癌的全身用药药物。
2008	血管生成研究领域的先驱Dr. Judah Folkman于当年1月14日在参加一次会议的途中突然辞世。就在Folkman去世的同时，全世界正有将近120万患者在接受他约40年前提出的抗血管发生治疗。Dr. Folkman被全世界认为是现代医学领域最重要的一员。
	当年2月，bevacizumab（Avastin）成为了获得批准用于治疗乳腺癌的第一个抗血管生成药物。因为III期临床试验结果证实，相比单独使用紫杉醇（PFS: 11.3 mo. vs. 5.8 mo., P<0.0001），bevacizumab与紫杉醇（paclitaxel）联用能加倍提高乳腺癌复发或转移妇女患者的无疾病进展存活率。

资料来源：

http://203.208.37.104/search?q=cache:AjohzS0Lig0J:www.angio.org/providers/oncology/historical_highlights.html+%27Angiogenesis%27+Historical+Highlights&cd=1&hl=zh-CN&ct=clnk&gl=cn&client=firefox-a&st_usg=ALhdy29isvMxaD4O0GHid_I7KVqclxPWg