

靶向治疗在肿瘤新辅助治疗中的应用

王振宁¹,许海楠²,郭潇繁²

中图分类号:R6 文献标志码:A

【关键词】 靶向治疗;新辅助治疗

Keywords targeted therapy; neoadjuvant therapy

靶向治疗是除手术、放疗、化疗外治疗肿瘤的一种新方法,是在无创或微创条件下以肿瘤为目标,采用有选择、针对性较强、病人易于接受、反应小的局部或全身治疗,最终达到有效控制肿瘤、减少肿瘤周围正常组织损伤目的的各种手段的总称。肿瘤的靶向治疗凭借其特异性与靶向性,逐渐成为肿瘤治疗的焦点之一。目前,肿瘤治疗已发展成为以手术为主,辅以放疗、化疗等综合治疗理念,尤其是新辅助治疗,已成为研究的热点之一。然而,目前靶向治疗在新辅助治疗中的应用仍处起步阶段,尚无公认的治疗指南,国内外仅有为数不多的研究报道了靶向治疗在新辅助治疗中的应用。

1 新辅助靶向治疗肿瘤的临床应用

1.1 胃肠间质瘤 胃肠间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)是消化道最常见的间叶源性肿瘤,约95%的GIST中酪氨酸激酶受体蛋白(KIT、CD117)呈现阳性表达。伊马替尼(imatinib, STI57, glivec)能选择性地抑制KIT,被广泛应用于GIST的治疗,且在新辅助治疗方面也颇有成效。国外学者报告了2例病人应用伊马替尼新辅助治疗GIST,治疗后肿瘤消退明显,得以根治切除,效果良好。但El Hajj等^[1]报告的1例转移性GIST使用伊马替尼新辅助治疗后出现了严重的上消化道出血,术后肿瘤快速增殖。Bonvalot等^[2]对22例无法手术切除病灶或转移性GIST的病人应用伊马替尼新辅助治疗后,最终均成功地进行了手术治疗。一项将伊马替尼新辅助治疗应用于46例进展期或复发/转移GIST病人的研究中发现,11例局部进展期GIST病人经过中位治疗时间约为1年的新辅助治疗后,全部进行了根治性切除,术后随访19.5个月时总存活率为100%,无进展存活率为91%(10/11),极大的提高了病人的存活率和生活质量^[3]。

作者单位:1.中国医科大学附属第一医院普通外科教研室 肿瘤外科,辽宁沈阳110001;2.中国医科大学临床医学七年制,辽宁沈阳110001

通讯作者:王振宁, E-mail:josieon826@yahoo.com.cn

将伊马替尼用于新辅助治疗研究的另一热点问题是如合适地评估肿瘤对伊马替尼的反应性。影像学指标是传统的评估方式,如CT,可以在进行伊马替尼治疗后1个月左右即进行评估,并建立病人个体化的影像资料以利于后续对比,连续2次CT结果未提示有进一步改善时,提示伊马替尼治疗已达到最大效果,此时为较合适的手术时机。肿瘤的代谢情况也是一个良好评价指标,如FDG-PET显像,但有学者认为当其用于评估残余病灶时准确率偏低。

利用伊马替尼进行新辅助治疗取得了令人振奋的结果,可以使不能切除或者复发/转移的GIST病人获得成功手术的机会,并提高术后存活率,而且肿瘤对伊马替尼的反应性可以作为一个预后评估指标。但目前仍有一些问题亟待解决,如新辅助治疗的剂量及时间、不良反应及术后的后续治疗等。尽管伊马替尼新辅助治疗尚无统一方案及规范,但已有众多学者进行了积极的尝试,一些新药也陆续出现,如苹果酸舒尼替尼和达沙替尼等,这为今后GIST新辅助治疗的发展提供了更有力的支持。

1.2 乳腺癌 人类表皮生长因子受体-2(human epidermal growth receptor-2, HER-2)是表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)家族中的一员,在15%~30%新发乳腺癌中过表达。曲妥珠单抗(赫塞汀, trastuzumab, herceptin)是人源化HER-2胞外受体的单克隆抗体,在HER-2阳性乳腺癌的新辅助治疗中显示出巨大的治疗潜能。Joensuu等^[4]对64例无法手术的乳腺癌病人进行新辅助治疗,结果显示化疗联合曲妥珠单抗组的病理完全缓解(pCR)为60%,而单纯化疗组的pCR仅为26%。一项临床II期试验结果表明,新辅助治疗中有曲妥珠单抗治疗组与无曲妥珠单抗治疗组的pCR分别为36%和9%,且心脏毒性差异无统计学意义。Viani等^[5]的Meta分析结果提示,在HER-2阳性病人的新辅助治疗中,经过2-3年的随访,化疗联合曲妥珠单抗组比单纯化疗组相对复发率降低47%(绝对复发率降低7.1%),相对病死率降低48%(绝对病死率降低2.5%)。另外一项国际多中心、随机、III期临床试验研究

(NOAH)表明新辅助治疗中化疗联合曲妥珠单抗组比单纯化疗组的pCR提高了20%(分别为43%,23%),保乳率提高了1倍左右(分别为23%,12.5%)^[6]。并且在炎性乳腺癌亚组中新辅助化疗的基础上加用曲妥珠单抗也极大的提高了pCR(分别为55%,19%)^[7]。由此可见,在HER-2过表达病人的新辅助治疗中加入分子靶向药物可以较大程度提高pCR,进一步大样本的随机临床试验正在开展。

曲妥珠单抗新辅助治疗的疗效预测,通常采用以下两个途径:(1)新辅助治疗前、中测定pCR的相关预测指标。新辅助治疗前、中可通过临床、影像学(B超,MRI,PET/CT)及分子学3个水平进行pCR预测。(2)新辅助治疗后测定残留肿瘤组织中相关预后因子,如残留乳腺癌负荷(residual cancer burden,RCB)。由于pCR是目前公认的评价新辅助治疗预后的一个重要因子,并且MRI等影像学方法证实获得早期肿瘤应答的病人获得pCR的可能性更大^[8],因此准确评估肿瘤的反应性尤为重要。目前国外有报道证明测定血清中HER-2细胞外功能域(HER-2 ECD)的水平,不仅能够准确地评估肿瘤对治疗的反应性,而且微创。一项临床研究显示无论肿瘤对治疗是哪种反应类型,以及用哪种治疗方案,血清中HER-2 ECD的水平在接受新辅助治疗时都在不断变化,但曲妥珠单抗治疗组的变化最为明显^[9]。

虽然曲妥珠单抗在乳腺癌病人新辅助治疗中的应用,极大的提高了病人的存活率和保乳率,提高了病人的生存质量,但同时也存在一些问题,如接受新辅助治疗的病人有5%的可能性会出现肿瘤进展,耽误局部治疗,而且新辅助治疗会增加心脏毒性。目前仅有曲妥珠单抗新辅助治疗提高HER-2阳性乳腺癌病人pCR的数据,但尚无长期的随访数据支持高的pCR率能够转化为存活率上的优势。其他HER-2靶向药物(如贝伐单抗,拉帕替尼)正处在临床研究中。

1.3 结直肠癌 西妥昔单抗(爱必妥,cetuximab,erbitux,C225)与贝伐单抗(bevacizumab,avastin)是常用的治疗转移性结直肠癌(mCRC)的靶向药物,在mCRC新辅助治疗中也发挥着重要作用。Hofheinz等^[10]对西妥昔单抗联合卡培他滨、依立替康及放疗的新辅助治疗作用进行了I期临床试验研究,结果表明20例直肠癌病人接受新辅助治疗后均成功进行了手术,5例病人获得pCR。另有一项II期临床试验对37例II/III期直肠癌病人应用西妥昔单抗联合卡培他滨及放疗作为新辅助治疗,3例病人(8%)获得pCR,总括约肌保留率为76%,总降期率为73%,表明西妥昔单抗联合卡培他滨为基础的新辅助放化疗方案有效可行^[11]。

结直肠癌肝转移很常见,目前关于仅有肝转移的结直肠癌病人靶向新辅助治疗的研究较多。一项随机临床II期试验将西妥昔单抗与FOLFOX6(A组)/FOLFIRI(B组)方案结合用于结直肠癌肝转移病人的新辅助治疗中,两组的完全缓解率分别为36%和57%,R0切除率分别为38%和30%,与历史对照相比手术切除率至少提高32%^[12]。此外,Coskun等^[13]的研究提示西妥昔单抗和(或)贝伐单抗联

合XELOX方案用于新辅助治疗结直肠癌肝转移病人也是一个良好选择。Weihrach等^[14]报道的1例III期结肠癌肝转移病人,在应用西妥昔单抗、贝伐单抗及XELOX新辅助治疗后获得了pCR,并成功进行了手术,切除组织及淋巴结中无残留。一项单独研究贝伐单抗的试验对105例结直肠癌肝转移病人进行了新辅助治疗,其中有43例接受传统的5-FU/OX方案,62例在传统方案的基础上加入贝伐单抗。结果表明,5-FU/OX联合贝伐单抗比单用5-FU/OX作为新辅助治疗能降低术后残余肿瘤负荷(分别为32.9%,45.3%),并且提高了pCR(分别为11.6%,11.3%)^[15]。

目前一些研究提示EGFR基因拷贝数扩增和编码EGFR细胞外区域的外显子突变等可能与西妥昔单抗的疗效相关。但上述研究多为回顾性分析,尚不能解释目前存在的一些矛盾。例如,有研究表明EGFR的表达与否或其表达水平与肿瘤缓解率、中位无进展时间和总生存期无显著相关性^[16]。疗效评价的另一热点是k-ras基因。有研究报道,在西妥昔单抗新辅助治疗病人中,野生型k-ras基因组肿瘤反应性比突变型k-ras基因组约高30%(分别为70%,41%)^[12]。

西妥昔单抗最常见的不良反应是痤疮样皮疹,中性粒细胞下降,腹泻等。痤疮样皮疹是作用于EGFR的靶向药物所共有的一种不良反应,有效率和生存期与皮疹的严重程度成正相关。贝伐单抗最常见的不良反应为血压升高,血栓形成,并可能发生术后愈合障碍。但一项小样本研究表明新辅助治疗后贝伐单抗相关毒性反应并不会增加^[17]。

西妥昔单抗或贝伐单抗联合化疗药可提高结直肠癌转移病人的缓解率和手术切除率,但仍有一些问题尚未解决,如临床上如何选择合理的适应证,如何在规范化治疗标准前提下针对不同病人进行个体化治疗,如何利用临床和分子指标选择病人和预测疗效等,需要大样本随机对照试验进一步研究。

1.4 肾细胞癌 索拉非尼(sorafenib)是一种多靶点多激酶抑制剂,美国FDA已批准其用于转移性肾癌的靶向治疗,其在肾细胞癌(RCC)新辅助治疗中的地位也与日俱增。此外,舒尼替尼(sunitinib)、贝伐单抗等靶向治疗药物在一些临床试验中也取得较好结果^[18-19],并开始在新辅助化疗领域崭露头角。Shuch等^[20]报道并分析了4例应用索拉非尼或舒尼替尼进行新辅助化疗的进展期RCC病人,结果表明这两种靶向药物在原发瘤反应、瘤栓、复发及淋巴结转移等方面均有积极效果。这与其他一些病例报告结果相似^[21-22]。Covey等^[23]对30例进展期RCC病人应用索拉非尼新辅助治疗,发现原发瘤大小平均缩小9.6%,影像学检测肿瘤内增强平均减少13%,2例病人得到部分缓解,26例病人病情稳定,药物毒性不显著。全部病人成功进行了肾切除术,未见到索拉非尼相关的手术并发症。这进一步说明了索拉非尼用于新辅助治疗能够缩小原发瘤大小和密度,使手术成为可能,并且安全可行。一项对9例局部进展期或转移RCC病人的试验性研究也表明索拉非尼或舒尼替

尼能够引起原发瘤反应,并且在术前减小肿瘤体积^[24]。Margulis等^[25]对术前使用索拉非尼等靶向治疗药物病人的手术情况进行分析,发现其手术死亡率、围手术期并发症等较对照组无明显差异,表明靶向治疗药物用作新辅助治疗安全有效。然而,Thomas等^[26]一项回顾性分析指出尽管大部分病人手术死亡率较低,但手术并发症仍需引起重视。

索拉非尼等靶向药物能够缩小肿瘤使手术成为可能,并且影响疾病自然史,使复发风险降低。但是在广泛应用前,必须明确其药物毒性及手术相关参数,其中手术安全性是一热点问题。术前及术后停用靶向药物至少2~3个半衰期能够减少其对微血管和组织完整性的影响,索拉非尼的半衰期为1~2d,舒尼替尼的半衰期为4d,贝伐单抗的半衰期为17d。同时,创口闭合及止血等精确的手术技术也是关键。对于高危人群,妥善的抗血栓形成治疗很重要。

索拉非尼等靶向药物用于RCC的新辅助治疗中有许多优势,它比传统的免疫治疗药物更易耐受且病人谱更广泛,有更好的肿瘤反应性,为部分病人提供手术机会,提高存活率。但是就用药时间、停药时间、不良反应、手术并发症等问题,目前尚缺乏多中心、大样本、前瞻性的试验提供有说服力的证明,仍有待于进一步研究。

1.5 其他恶性肿瘤 对于靶向药物用于其他恶性肿瘤的新辅助治疗,目前相关研究报道较少,有学者尝试将索拉非尼与卡铂、紫杉醇联合用于卵巢癌的新辅助治疗中,但因严重药物毒性而失败^[27]。也有将索拉非尼用于肝癌、西妥昔单抗用于食管癌新辅助治疗的报道^[28-29],但因研究较少,尚未形成循证支持证据。

2 不足及展望

虽然目前将靶向治疗应用于新辅助治疗有一些成功的临床实例与经验,但是若使其二者结合应用成为治疗肿瘤的标准方案仍存在一些问题。首先必须深入肿瘤病因学和发病机制的研究,研制出有效的靶向药物,提高靶向新辅助治疗的疗效。其次,要寻求靶向新辅助治疗敏感病人群的筛选体系,明确其适应证。第三,要确立肿瘤对靶向治疗反应性和疗效的评价指标,恰当选择手术时机,避免病情延误。第四,由于治疗价格昂贵,仅有少数人群有接受此种治疗的机会,临床上也仅有很少的研究报道,缺少大样本的随机试验数据,不能得到可靠准确的疗效研究结果。第五,即使靶向新辅助治疗后成功的进行了手术,但术后是否继续应用辅助治疗,如何确定疗程等问题依然亟待解决。尽管如此,我们依然坚信靶向治疗应用于新辅助治疗领域必定发挥其特有的优势,不但能减少传统的治疗方法和理念给病人带来的不良反应,还能提高肿瘤病人的生存时间和生活质量,使更多的肿瘤病人从中受益。

参 考 文 献

[1] El Hajj II, Chehal A, El Saghir NS, et al. Recurrent GI bleeding

and surgery following the initial response to imatinib therapy in GIST of the stomach [J]. Dig Dis Sci, 2005,50(1):65-69.

- [2] Bonvalot S, Eldweny H, Le Pechoux C, et al. Impact of surgery on advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) in the imatinib era [J]. Ann Surg Oncol, 2006,13(12):1596-1603.
- [3] Andtbacka RH, Ng CS, Scaife CL, et al. Surgical resection of gastrointestinal stromal tumors after treatment with imatinib [J]. Ann Surg Oncol, 2007, 14(1): 14-24.
- [4] Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer [J]. N Engl J Med, 2006,354(8):809-820.
- [5] Viani GA, Afonso SL, Stefano EJ, et al. Adjuvant trastuzumab in the treatment of her-2-positive early breast cancer: a meta-analysis of published randomized trials [J]. BMC Cancer, 2007,7(2):153.
- [6] Baselga J, Semiglazov V, Manikhas GM, et al. Efficacy of neoadjuvant trastuzumab in patients with inflammatory breast cancer: data from the NOAH (Neoadjuvant Herceptin) phase III trial [abstract 2030] [J]. Eur J Cancer, 2007,5(2):193.
- [7] Semiglazov V, Eiermann W, Manikhas A, et al. Surgical aspect in NOAH phase III trial (neoadjuvant trastuzumab in her2-positive locally advanced breast cancer) [J]. Eur J Cancer Suppl, 2008,6(2):169-170.
- [8] Pickels MD, Lowry M, Manton DJ, et al. Role of dynamic contrast enhanced MRI in monitoring early response of locally advanced breast cancer to breast neoadjuvant chemotherapy [J]. Breast Cancer Res Treat, 2005,92(1):1-10.
- [9] Mazouni C, Hall A, Broglio K., et al. Kinetics of Serum HER-2/neu Changes in Patients With HER-2-Positive Primary Breast Cancer After Initiation of Primary Chemotherapy [J]. Cancer, 2007,109(3):496-501.
- [10] Hofheinz RD, Horisberger K, Woernle C, et al. Phase I trial of cetuximab in combination with capecitabine, weekly irinotecan, and radiotherapy as neoadjuvant therapy for rectal cancer [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006,66(5):1384-1390.
- [11] Velenik V, Ocvirk J, Oblak I, et al. A phase II study of cetuximab, capecitabine and radiotherapy in neoadjuvant treatment of patients with locally advanced resectable rectal cancer [J]. Eur J Surg Oncol, 2010,36(3):244-250.
- [12] Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial [J]. Lancet Oncol, 2010,11(1): 38-47.
- [13] Coskun U, Buyukberber S, Yaman E, et al. Xelox (capecitabine plus oxaliplatin) as neoadjuvant chemotherapy of unresectable liver metastases in colorectal cancer patients [J]. Neoplasma, 2008,55(1):65-70.
- [14] Weihrach MR, Stippel D, Fries JW, et al. Complete remission in a colon cancer patient with a large, irresectable liver metastasis after XELOX/cetuximab/bevacizumab treatment [J].

- Onkologie, 2008,31(8-9):464-467.
- [15] Ribero D, Wang H, Donadon M, et al. Bevacizumab Improves Pathologic Response and Protects Against Hepatic Injury in Patients Treated With Oxaliplatin-Based Chemotherapy for Colorectal Liver Metastases [J]. Cancer, 2007, 110(12): 2761-2767.
- [16] Rivera F, Vega-Villegas ME, López-Brea MF, et al. Cetuximab, its clinical use and future perspectives [J]. Anticancer Drugs, 2008, 19 (2):99-113.
- [17] Willett CG, Boucher Y, di Tomaso E, et al. Direct evidence that the VEGF-specific antibody bevacizumab has antivascular effects in human rectal cancer [J]. Nat Med. 2004, 10(2):145-147.
- [18] Motzer RJ, Michaelson MD, Rosenberg J, et al. Sunitinib efficacy against advanced renal cell carcinoma [J]. J Urol, 2007, 178 (5):1883-1887.
- [19] Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma [J]. J Clin Oncol, 2008, 26(33):5422-5428.
- [20] Shuch B, Riggs SB, LaRochelle JC, et al. Neoadjuvant targeted therapy and advanced kidney cancer: observations and implications for a new treatment paradigm [J]. BJU Int, 2008, 102(6): 692-696.
- [21] Di Silverio F, Sciarra A, Parente U, et al. Neoadjuvant therapy with sorafenib in advanced renal cell carcinoma with vena cava extension submitted to radical nephrectomy [J]. Urol Int, 2008, 80(4):454.
- [22] Karakiewicz PI, Suardi N, Jeldres C, et al. Neoadjuvant Sunitinib induction therapy may effectively down-stage renal cell carcinoma atrial thrombi [J]. Eur Urol, 2008, 53(4):845-848.
- [23] Cowey CL, Amin C, Pruthi RS, et al. Neoadjuvant clinical trial with sorafenib for patients with stage II or Higher renal cell carcinoma [J]. J Clin Oncol, 2010, 28(9):1502-1507.
- [24] Amin C, Wallen E, Pruthi RS, et al. Preoperative tyrosine kinase inhibition as an adjunct to debulking nephrectomy [J]. Urology, 2008, 72(4):864-868.
- [25] Margulis V, Matin SF, Tannir N, et al. Surgical morbidity associated with administration of targeted molecular therapies before cytoreductive nephrectomy or resection of locally recurrent renal cell carcinoma [J]. J Urol, 2008, 180(1):94-98.
- [26] Thomas AA, Rini BI, Stephenson AJ, et al. Surgical resection of renal cell carcinoma after targeted therapy [J]. J Urol, 2009, 182 (3):881-886.
- [27] Pölcher M, Eckhardt M, Coch C, et al. Sorafenib in combination with carboplatin and paclitaxel as neoadjuvant chemotherapy in patients with advanced ovarian cancer [J/OL]. Cancer Chemother Pharmacol, 2010, Epub ahead of print.
- [28] Vitale A, Volk ML, Pastorelli D, et al. Use of sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma before liver transplantation: a Cost-Benefit analysis while awaiting data on sorafenib safety [J]. Hepatology, 2010, 51(1):165-173.
- [29] Knauer M, Haid A, Ammann K, et al. Complications after oesophagectomy with possible contribution of neoadjuvant therapy including an EGFR-antibody to a fatal outcome [J]. World J Surg Oncol, 2007, 5(1):114.

(2010-04-15收稿)

(上接608页)

- [14] Beland MD, Wasser EJ, Mayo-Smith WW, et al. Primary non-small cell lung cancer: review of frequency, location, and time of recurrence after radiofrequency ablation [J]. Radiology, 2010, 254(1):301-307.
- [15] Girelli R, Frigerio I, Salvia R, et al. Feasibility and safety of radiofrequency ablation for locally advanced pancreatic cancer [J]. Br J Surg, 2010, 97(2):220-225.
- [16] Sung HY, Cho SH, Kim JI, et al. High intensity focused ultrasound therapy resulted in a complete response in a patient with advanced gastric cancer with liver metastases: a case report [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2008, 20(7):707-709.
- [17] Salem R, Thurston KG, Carr BI, et al. Yttrium-90 microspheres: radiation therapy for unresectable liver cancer [J]. J Vasc Interv Radiol, 2002, 13(9 Pt 2): 223-229.
- [18] Ebied OM, Federle MP, Carr BI, et al. Evaluation of responses to chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma [J]. Cancer, 2003, 97(4):1042-1050.
- [19] Lee YJ, Chung JK, Kang JH, et al. Wild-type p53 enhances the cytotoxic effect of radionuclide gene therapy using sodium iodide symporter in a murine anaplastic thyroid cancer model [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2010, 37(2):235-241.
- [20] Shim CS, Cheon YK, Cha SW, et al. Prospective study of the effectiveness of percutaneous transhepatic photodynamic therapy for advanced bile duct cancer and the role of intraductal ultrasonography in response assessment [J]. Endoscopy, 2005, 37(5): 425-433.
- [21] Zoepf T, Jakobs R, Arnold JC, et al. Palliation of nonresectable bile duct cancer: improved survival after photodynamic therapy [J]. Am J Gastroenterol, 2005, 100(11):2426-2430.
- [22] Witzigmann H, Berr F, Ringel U, et al. Surgical and palliative management and outcome in 184 patients with hilar cholangiocarcinoma: palliative photodynamic therapy plus stenting is comparable to r1/r2 resection [J]. Ann Surg, 2006, 244(2): 230-239.
- [23] Webber J, Fromm D. Photodynamic therapy for carcinoma in situ of the anus [J]. Arch Surg, 2004, 139(3):259-261.
- [24] 辛育龄. 电化学治疗肺癌的临床观察 [J]. 实用肿瘤学杂志, 1997, 11(1):1-2.
- [25] 崔恒武, 田建明, 王敏杰, 等. CT引导下电化学治疗肝癌 [J]. 中华放射学杂志, 2002, 36(4):29-32.

(2010-04-18收稿)