

靶向治疗联合新辅助放化疗在局部进展期直肠癌中的应用

周宁 朱远 罗加林

【摘要】 目前新辅助放化疗联合全直肠系膜切除术(TME)是局部进展期直肠癌(LARC)的标准治疗模式。靶向药物在 LARC 新辅助治疗中耐受性及安全性良好,但与常规新辅助放化疗相比较,病理完全缓解(pCR)率并无提高,仍需大样本随机对照研究证实其在 LARC 新辅助治疗中的作用。

【关键词】 直肠肿瘤;受体,表皮生长因子;受体,血管内皮生长因子;肿瘤辅助疗法

Targeted therapy combined with neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer

Zhou Ning, Zhu Yuan, Luo Jialin. Department of Radiation Oncology, Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China

Corresponding author: Zhu Yuan, E-mail: zhuyuan63@hotmail.com

【Abstract】 Neoadjuvant chemoradiotherapy combined with total mesorectal excision (TME) is the standard treatment modality for locally advanced rectal cancer (LARC). Targeted drugs in LARC neoadjuvant therapy are well tolerated and safety, but compared with conventional neoadjuvant chemoradiotherapy, the pathologic complete response (pCR) rate is not increased. Large sample randomized controlled trials are needed to confirm the effects of targeted drugs in the neoadjuvant treatment of LARC.

【Key words】 Rectal neoplasms; Receptor, epidermal growth factor; Receptors, vascular endothelial growth factor; Neoadjuvant therapy

对于 T₃₋₄ 或淋巴结阳性的中下段局部进展期直肠癌(locally advanced rectal cancer, LARC)的标准治疗方案为术前同步放疗联合 5-氟尿嘧啶(5-Fu)或类似物化疗后全直肠系膜切除术(total mesorectal excision, TME)。新辅助治疗能降低分期,减少局部复发,可提高保肛率,改善生活质量,延长生存期^[1],但与术前放疗联合的最佳化疗方案仍不确定^[2]。表皮生长因子受体(EGFR)抑制剂和血管内皮生长因子(VEGF)抑制剂已广泛应用于结直肠癌的治疗中,并取得了良好疗效。现将靶向药物在 LARC 新辅助放化疗的研究进展作一综述。

1 EGFR 抑制剂在 LARC 中的应用

EGFR 是结直肠癌靶向治疗的主要靶点之一。目前针对 EGFR 的靶向治疗策略主要有两大类:一类是针对 EGFR 胞外区的单克隆抗体;另一类是抑制 EGFR 胞内区酪氨酸激酶的小分子化合物。虽然两类药物的作用部位不同,但通过竞争性阻滞配体与

EGFR 的结合及阻断下游信号通路转导,最终产生相似的效果,即阻滞肿瘤细胞在 G₁ 期,促进凋亡,抑制新生血管形成,抑制侵袭和转移,从而起到治疗肿瘤的作用。

1.1 EGFR 单克隆抗体

人 EGFR 属于 I 型酪氨酸激酶受体基因家族,60%~80% 的结直肠癌细胞表达 EGFR,以 EGFR 为靶点的单克隆抗体阻断 EGFR 信号传导可抑制肿瘤新生血管形成,以及肿瘤生长、侵袭和转移。西妥昔单抗是重组人鼠嵌合型 IgG1 抗 EGFR 单克隆抗体,近年已发表了多项探讨西妥昔单抗联合术前放化疗治疗 LARC 的 II 期临床研究。Bertolini 等^[3]入组了 40 例经直肠腔内超声诊断 T₃₋₄ 或淋巴结阳性的 LARC 患者,盆腔放疗联合 5-Fu 和西妥昔单抗,35 例(88%)患者完成治疗,病理完全缓解(pCR)率为 8%,3 例(7.5%)患者出现 III、IV 度不良反应,5 例患者提前退出研究。Velenik 等^[4]报道了 37 例 LARC 患者西妥昔单抗联合卡培他滨和放疗的疗效,3 例(8%)患者达到 pCR,总分期、T 和 N 分期降期率分别达到 73%、57% 和 81%,保肛率为 76%,肿瘤局限于距齿状线 5 cm 内的患者中 17 例(53%)保肛。Sun

等^[5]报道了 63 例 LARC 采用西妥昔单抗联合卡培他滨和放疗的疗效, pCR 率为 12. 7%, 49 例 (77. 8%) 患者有降期, 3 年无瘤生存率 (DFS) 和总生存率 (OS) 分别为 76. 25% 和 81%。19 例 (31. 2%) 患者检测到有 KRAS 突变。KRAS 野生型患者降期率显著高于 KRAS 突变患者 ($P=0.020$), 但 KRAS 野生型患者与 KRAS 突变患者的 pCR 率、3 年 DFS 及 3 年 OS ($P=0.870$) 差异均无统计学意义。Dewdney 等^[6]报道的关于高风险 (潜在切缘阳性, 壁外血管侵犯及壁外侵犯超过 5 mm) LARC 患者的一项多中心随机 II 期临床研究 EXPECT-C 中, 接受卡培他滨联合奥沙利铂 (XELOX) 诱导化疗后再行卡培他滨同步放化疗序贯 TME, 术后辅以 XELOX 方案化疗或同样方案加上每周西妥昔单抗。经 MRI 评估的 165 例患者入组, 最终 149 例可评估患者中, 90 例为 KRAS 或 BRAF 野生型, 加入西妥昔单抗未能改善 pCR (9% : 11%) 及无进展生存率 (PFS) ($P=0.363$); 但其显著改善了影像缓解率 (XELOX 诱导化疗加或不加西妥昔单抗后影像缓解率分别为 51%、71%, $P=0.038$; 同步放化疗加或不加西妥昔单抗后影像缓解率分别为 75%、93%, $P=0.028$) 以及 OS ($P=0.034$)。Kim 等^[7]报道了 40 例中低位 LARC 放疗联合西妥昔单抗的疗效, 39 例完成了术前同步放化疗加西妥昔单抗治疗, 并均获得 R0 切除, pCR 率为 23. 1%, 接近 pCR 者为 3 例 (7. 7%)。3 年 DFS 和 OS 分别为 80% 和 94. 7%。

患者耐受性良好, 病理降期率增加, 但与常规术前同步放化疗结果相比较, pCR 率并无提高。考虑其原因可能为西妥昔单抗为非细胞毒类药物, 其联合同步放化疗可能并不会在短期内使肿瘤进一步缩小, 优势可能体现在远期稳定的肿瘤退缩。从整体疗效分析, pCR 率是评估术前综合治疗短期疗效的指标, 并不能替代 OS、局部复发率等经典指标; 上述研究均为小样本前瞻性研究, 并未随机对照, 可能在病例选择和治疗方案中存在偏倚, 故需要进行样本量较多的随机对照研究来进一步明确疗效。

1.2 KRAS 基因状态

多项研究证实, KRAS 是西妥昔单抗治疗转移性结直肠癌疗效的有效预测因子^[8], 但其在预测 LARC 患者术前西妥昔单抗联合同步放化疗的疗效中却差强人意。Kim 等^[7]分析 38 例西妥昔单抗联合同步放化疗后患者的标本, 5 例 KRAS 突变, 但临床结果与 KRAS 突变状态无关。Debucquoy 等^[9]研究西妥昔单抗联合同步放化疗后生物学标志与病理反应和 DFS 间的关系, 发现血浆 EGFR 水平、肿瘤 EGFR 和 KRAS

状态均与同步放化疗后病理反应无关。Erben 等^[10]分析 57 例西妥昔单抗联合同步放化疗的 LARC 患者, 18 例 (31. 6%) KRAS 基因突变, 5 例 (9. 6%) PTEN 表达缺失, 未发现 BRAF 突变; 6 例达 pCR, 3 年 DFS 73%。未发现肿瘤退缩率、DFS 与任何单一因素或多因素相关, KRAS 基因突变和 PTEN 表达缺失与病理反应率和 3 年 DFS 均无关。因此, 需要继续寻找有效预测西妥昔单抗联合同步放化疗疗效的生物学标志。

1.3 人源化 EGFR 单克隆抗体

尼妥珠单抗是一种能够识别人 EGFR 膜外结构域表达的新型基因工程人源化 IgG1 类单克隆抗体, 具有高亲和性和特异性, 能够竞争性结合 EGFR, 阻断由 EGFR 与其介导的下游信号转导通路, 从而抑制肿瘤细胞增殖, 诱导分化, 促进细胞凋亡, 抑制血管生成。

尼妥珠单抗在结直肠癌治疗中的研究报道较少。国内在复发结直肠癌的治疗中开展了 I、II 期临床研究, 但结果尚未正式报道。2010 年起浙江省肿瘤医院开展了尼妥珠单抗联合术前同步放化疗治疗 LARC II 期临床研究, 初步结果已在 2011 年 ASCO 会议报道^[11], 目前已完成 20 例患者的治疗。术前予放化疗联合尼妥珠单抗治疗, 结束 3 周后予 XELOX 化疗 1 周期, 放化疗结束 6~8 周行 TME。20 例患者均完成手术, 均为 R0 切除; pCR 率为 20% (4/20), 接近 pCR 6 例 (30%), III 度不良反应为放射性肠炎 (3 例)、肝功能异常 (1 例) 和白细胞、中性粒细胞减少 (1 例), 未观察到 IV 度及以上不良反应; 20 例患者中有 2 例检测出 KRAS 基因突变, 其中 1 例获 pCR。结果提示, 尼妥珠单抗联合术前同步放化疗治疗 LARC 具有较好的安全性和有效性; KRAS 基因突变情况与治疗无明显相关性。但病例数较少, 有待继续开展多中心 II 期临床研究。

1.4 小分子酪氨酸激酶抑制剂

目前临床上常见的 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂有吉非替尼、厄洛替尼、EKB-569 等。在结直肠癌的治疗中报道不多, 但也取得一定疗效。Czito 等^[12]使用放疗联合吉非替尼和卡培他滨治疗 6 例 II、III 期 LARC 患者, 无患者达 pCR。Valentini 等^[13]报道 41 例 LARC 患者, 采用 5-Fu、吉非替尼联合放疗, pCR 率为 30%, 但有 24 例需吉非替尼减量, 16 例 (41%) 出现 III 度以上不良反应。初步结果表明, 吉非替尼与术前同步放化疗联合可提高疗效, 但不良反应较重。因此近年来此类药物应用于结直肠癌的研究基本停滞^[14]。

2 VEGF 抑制剂在 LARC 中的应用

贝伐珠单抗是针对 VEGF 的重组人单克隆 IgG1 抗体,能选择性阻止 VEGF 与受体结合而激活,抑制血管形成,是第 1 个被美国食品和药物管理局批准的治疗转移性结直肠癌的重组人 VEGF 抗体。

Willett 等^[15]报道了 32 例 LARC 患者接受贝伐珠单抗、5-Fu 诱导化疗并联合同步放疗,7~10 周后接受手术。pCR 率 16%,13 例(40%)出现术后并发症;5 年局部控制率和 OS 均为 100%,5 年 DFS 为 75%。MD Anderson 肿瘤中心 Crane 等^[16]报道 25 例 T₃N₀₋₁ 直肠癌,术前卡培他滨、贝伐珠单抗联合盆腔放疗,pCR 率 32%,8 例出现围手术期伤口并发症,3 例需再次手术介入,随访 23 个月,生存率 100%,2 年局部复发率 6.2%。Nogué 等^[17]报道 47 例 MRI 评估有高危因素的 LARC 患者,XELOX 诱导化疗联合卡培他滨同步放化疗±贝伐珠单抗,45 例患者接受手术,其中 16 例(36%)达到 pCR,另有 17 例(38%)肿瘤降期,44 例(98%)获得 R0 切除。大多数Ⅲ、Ⅳ度不良反应发生在诱导化疗阶段,包括腹泻 5 例(11%)、乏力 2 例(4%)、中性粒细胞减少 3 例(6%)、血小板减少 2 例(4%),11 例患者(24%)需要手术再次干预。Velenik 等^[18]报道,采用术前卡培他滨同步放化疗联合贝伐珠单抗治疗 61 例经 MRI 评估的Ⅱ、Ⅲ期 LARC,肿瘤距肛门中位距离为 6 cm(范围 0~11 cm),其中 57 例(95%)患者行根治性切除,42 例(70%)行保留肛门括约肌手术;8 例(13.3%)达到肿瘤完全消退即 pCR,9 例(15%)达到肿瘤消退良好;T 分期、N 分期和总分期的降期率分别为 45.2%、73.8% 和 73.8%;Ⅲ度不良反应包括皮炎 6 例(9.8%),蛋白尿 4 例(6.5%),白细胞减少 3 例(4.9%)。Kennecke 等^[19]报道了 LARC 患者术前贝伐珠单抗、卡培他滨联合放疗的疗效,42 例可评估患者入组,38 例行手术治疗,18 例(43%)为临床分期 T₄ 和(或)N₂,10 例(24%)发生Ⅲ、Ⅳ度腹泻,4 例(10%)有术前疼痛,术后有 5 例(13%)出现Ⅲ、Ⅳ度疼痛、乏力及感染,4 例(11%)由于术后并发症需要再次手术,9 例(23.7%)(包括 2 例 N₁ 患者)达到肿瘤完全消退,pCR 率为 18.4%。

Willett 等^[15]发现治疗过程中 VEGF、胎盘来源生长因子、白细胞介素-6、血浆可溶性血管内皮生长因子受体 1 的基础水平和治疗后循环内皮细胞量与临床效果显著相关。提示这些分子可能是预测抗 VEGF 疗效的生物学标志。

上述临床研究证实 LARC 患者对贝伐珠单抗联合同步放化疗耐受良好,临床疗效较化放疗联合抗

EGFR 者高,但围手术期并发症发生率也明显增加^[15-19]。因此,仍需要大样本随机对照研究明确疗效及围手术期并发症与贝伐珠单抗的关系。

3 EGFR 抑制剂与 VEGF 抑制剂联合在 LARC 中的应用

尽管早期的 BOND-2 研究^[20]及其他少数临床试验曾提示,西妥昔单抗和贝伐珠单抗的联合应用可能会进一步提高疗效,但 Tol 等^[21]和 Hecht 等^[22]的研究表明,西妥昔单抗或帕尼单抗+贝伐珠单抗+化疗(三药联合)治疗的主要研究终点 PFS 显著短于贝伐珠单抗+化疗(两药联合),并且不良反应更大。多靶点药物的临床研究表明,药物靶点越多,不良反应越大^[23]。三药组的 PFS 和 OS 比两药组短,说明三药联合并不优于两药联合。因此,不推荐贝伐珠单抗与西妥昔单抗或帕尼单抗联合应用,这在 2010 年美国国立综合癌症网络《指南》中已有明确反映。

4 结语

靶向药物在 LARC 新辅助治疗中耐受性及安全性良好,但 pCR 率并无提高,目前仍需大样本随机对照研究证实其在 LARC 新辅助治疗中的作用。进一步发现预测靶向治疗疗效的生物学标志物,以确定获益较大的目标人群是目前研究的热点。相信随着临床研究的不断深入,其在 LARC 治疗中将发挥更大作用。

参 考 文 献

- [1] Huerta S. New directions in the preoperative management of adenocarcinoma of the rectum[J]. Crit Rev Oncog, 2012, 17(4):393-396.
- [2] Hong YS, Kim DY, Lim SB, et al. Preoperative chemoradiation with irinotecan and capecitabine in patients with locally advanced resectable rectal cancer: long-term results of a Phase II study[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011, 79(4):1171-1178.
- [3] Bertolini F, Chiara S, Bengala C, et al. Neoadjuvant treatment with single-agent cetuximab followed by 5-FU, cetuximab, and pelvic radiotherapy: a phase II study in locally advanced rectal cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009, 73(2):466-472.
- [4] 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.
- [5] Sun PL, Li B, Ye QF. Effect of neoadjuvant cetuximab, capecitabine, and radiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of a phase II study[J]. Int J Colorectal Dis, 2012, 27(10):1325-1332.
- [6] Dewdney A, Cunningham D, Tabernero J, et al. Multicenter randomized phase II clinical trial comparing neoadjuvant oxaliplatin, capecitabine, and preoperative radiotherapy with or without cetuximab followed by total mesorectal excision in patients with high-risk rectal

- cancer (EXPERT-C) [J]. J Clin Oncol, 2012, 30(14):1620-1627.
- [7] Kim SY, Hong YS, Kim DY, et al. Preoperative chemoradiation with cetuximab, irinotecan, and capecitabine in patients with locally advanced resectable rectal cancer: a multicenter Phase II study[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011, 81(3):677-683.
- [8] Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, et al. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study [J]. Ann Oncol, 2011, 22(7):1535-1546.
- [9] Debucquoy A, Haustermans K, Daemen A, et al. Molecular response to cetuximab and efficacy of preoperative cetuximab-based chemoradiation in rectal cancer[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(17):2751-2757.
- [10] Erben P, Ströbel P, Horisberger K, et al. KRAS and BRAF mutations and PTEN expression do not predict efficacy of cetuximab-based chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011, 81(4):1032-1038.
- [11] Zhu Y, Liu LY, Luo JL, et al. Preoperative chemoradiation with nimotuzumab and capecitabine in patients with locally advanced rectal cancer: a phase II study [J]. J Clin Oncol 30, 2012 (suppl; abstr e14049).
- [12] Czito BG, Willett CG, Bendell JC, et al. Increased toxicity with gefitinib, capecitabine, and radiation therapy in pancreatic and rectal cancer: phase I trial results[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(4):656-662.
- [13] Valentini V, De Paoli A, Gambacorta MA, et al. Infusional 5-fluorouracil and ZD1839 (Gefitinib-Iressa) in combination with preoperative radiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer: a phase I and II Trial (1839IL/0092)[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008, 72(3):644-649.
- [14] 田源, 蔡欣, 刘基巍. 结肠直肠癌的分子靶向治疗进展[J]. 癌症进展, 2010, 8(2):151-155, 179.
- [15] Willett CG, Duda DG, di Tomaso E, et al. Efficacy, safety, and biomarkers of neoadjuvant bevacizumab, radiation therapy, and fluorouracil in rectal cancer: a multidisciplinary phase II study[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(18):3020-3026.
- [16] Crane CH, Eng C, Feig BW, et al. Phase II trial of neoadjuvant bevacizumab, capecitabine, and radiotherapy for locally advanced rectal cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010, 76(3):824-830.
- [17] Nogué M, Salud A, Vicente P, et al. Addition of bevacizumab to XELOX induction therapy plus concomitant capecitabine-based chemoradiotherapy in magnetic resonance imaging-defined poor-prognosis locally advanced rectal cancer: the AVACROSS study [J]. Oncologist, 2011, 16(5):614-620.
- [18] Velenik V, Ocvirk J, Music M, et al. Neoadjuvant capecitabine, radiotherapy, and bevacizumab (CRAB) in locally advanced rectal cancer: results of an open-label phase II study[J]. Radiat Oncol, 2011, 6:105.
- [19] Kennecke H, Berry S, Wong R, et al. Pre-operative bevacizumab, capecitabine, oxaliplatin and radiation among patients with locally advanced or low rectal cancer: a phase II trial[J]. Eur J Cancer, 2012, 48(1):37-45.
- [20] Saltz LB, Lenz HJ, Kindler HL, et al. Randomized phase II trial of cetuximab, bevacizumab, and irinotecan compared with cetuximab and bevacizumab alone in irinotecan-refractory colorectal cancer: the BOND-2 study[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(29):4557-4561.
- [21] Tol J, Koopman M, Rodenburg CJ, et al. A randomised phase III study on capecitabine, oxaliplatin and bevacizumab with or without cetuximab in first-line advanced colorectal cancer, the CAIRO2 study of the Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG). An interim analysis of toxicity[J]. Ann Oncol, 2008, 19(4):734-738.
- [22] Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T, et al. A randomized phase III B trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(5):672-680.
- [23] Wong NS, Fernando NH, Nixon AB, et al. A phase II study of capecitabine, oxaliplatin, bevacizumab and cetuximab in the treatment of metastatic colorectal cancer[J]. Anticancer Res, 2011, 31(1):255-261.

(收稿日期:2013-09-09 修回日期:2013-12-02)

· 读者 · 作者 · 编者

本刊“个案报道”栏目征稿启事

2014 年本刊新增加“个案报道”栏目,主要报道临床各科室及辅助科室在诊疗过程中遇到的罕见病例或疾病不常见的临床表现,药物的罕见不良反应及新发生的病例或临床事件的首次报道等。欢迎广大作者投稿,投稿网址:www.gjzl.cn,编辑部电话(传真):0531-82919917、82949227。

本刊编辑部