

新型靶向治疗人表皮生长因子受体2过表达乳腺癌*

张焕敬¹, 李怡¹, 刘国彦², 曾骥孟^{1△}

¹厦门大学药学院转化医学中心(福建厦门 361102); ²厦门大学附属中山医院普外科(福建厦门 361004)

乳腺癌(breast cancer)是一种多基因参与、多步骤发生的高度异质性肿瘤,其病理和组织学分类相同的患者对同一治疗的疗效反应存在很大的差别。随着分子生物学的发展,乳腺癌诊断从传统的病理学和组织学分类,走向了以分子标志物为基础的预测方案。乳腺癌的分子特征更精确预测疾病复发风险,指导治疗用药选择。其中人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)是目前人们认识较为清楚的与乳腺癌关系密切的人类癌基因。20%~25%的侵袭性乳腺癌患者存在HER2过表达,具有浸润性强、无病生存期短及预后差的特点^[1]。曲妥珠单抗是首个针对HER2的人源化单克隆抗体,用于治疗早期HER2阳性转移性乳腺癌患者。虽然该药物具有很好的治疗效果,但长期使用会出现耐药。有数据显示,74% HER2阳性乳腺癌患者对曲妥珠单抗治疗无反应^[2];50%患者对曲妥珠单抗联合化疗无反应^[3];只有25% HER2阳性转移性乳腺癌患者首先经曲妥珠单抗治疗,后使用拉帕替尼(lapatinib)与卡培他滨联合治疗有反应^[4]。曲妥珠单抗耐药的机制可能包括:HER2蛋白分子的正常结构被破坏^[5-6];膜相关糖蛋白4(mucin-4 cell surface associated)阻止曲妥珠单抗与HER2识别^[7-8];不同受体酪氨酸激酶受体与HER2间的补偿作用,如表皮生长因子受体酪氨酸激酶(epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, EGFR)家族成员^[9-13]、胰岛素样生长因子1受体(insulin growth factor-1 receptor, IGF-1R)^[14]、受体酪氨酸激酶EphA2^[15]等;下游信号通路的高度活化异常激活,如PTEN缺失或下调表达^[16-18]、PI3KCA突变^[19-21]、人类原癌基因酪氨酸蛋白激酶Src活性增强^[22-23]等。这些分子机制的阐明为开发新型靶向药物和疗法提供线索。本文重点对近年来HER2阳性乳腺癌治疗策略作综述,望为乳腺癌的靶向治疗提供参考和依据。

1 酪氨酸激酶抑制剂——拉帕替尼

HER2蛋白能被基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases)水解成相对分子质量为 110×10^3 kD的胞外段(ECD)和 95×10^3 kD的膜相连段(p95 HER2)。其中ECD被释放到血液能与曲妥珠单抗结合,阻止单抗结合至肿瘤细胞膜上,导致肿瘤细胞对曲妥珠单抗的耐药。同时,p95 HER2虽然没有胞外区,却保留了酪氨酸激酶活性,且活性被增强。因此,大分子曲妥珠单抗由于不能通过血脑屏障,因此也不能有效抑制p95 HER2的活性。

拉帕替尼是继曲妥珠单抗之后被FDA批准使用于

HER2阳性乳腺癌患者的一种小分子药物,它是可逆的酪氨酸激酶抑制剂,能有效抑制EGFR和HER2酪氨酸激酶活性。其作用机制为拉帕替尼结合HER2和EGFR的胞内ATP位点,阻止受体磷酸化和激活。拉帕替尼可能比曲妥珠单抗更有效^[24]:一方面,拉帕替尼不结合胞外部分HER2截短体p95-HER2,克服了因p95-HER2堆积而引起的抵抗;另一方面,由于拉帕替尼分子小,能通过血脑屏障,因此可有效防止乳腺癌脑转移,避免曲妥珠单抗因分子大无法通过血脑屏障而不能有效控制乳腺癌脑转移的问题^[25]。研究显示,拉帕替尼诱导细胞株停留在G₁期或者促进细胞凋亡,并抑制下游MAPK和Akt活性^[26]。体外实验证明,联合拉帕替尼和抗HER2抗体能增加HER2阳性细胞的凋亡,下调survivin的表达^[27]。但拉帕替尼长期使用会导致ER和HER2均阳性细胞中ER信号通路转导的增强,提示对ER和HER2同时抑制有利于该类型乳腺癌患者的治疗^[28]。

2 HER2异源二聚体形成抑制剂——帕妥珠单抗(pertuzumab)

HER2定位于17q21,编码185 kD受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase)活性的跨膜糖蛋白,属EGFR家族。该家族还包括EGFR/ErbB1、HER3/ErbB3和HER4/ErbB4。除HER2外,其他成员都有特异的配体。HER1、HER3或HER4与配体结合后与HER2形成异源二聚体或者HER2自身形成同源二聚体而激活细胞膜内侧含有酪氨酸残基的蛋白片段,使C末端的酪氨酸激酶发生磷酸化,后作用于特定的信号蛋白,从而激活信号转导通路^[29],包括Ras/MAPK和PI3K/Akt/mTOR通路,影响细胞生长、生存、代谢相关基因表达,如凋亡抑制因子survivin、血管表皮生长因子(vascular epidermal growth factor, VEGF)等,决定了细胞的生存与生长^[30]。曲妥珠单抗结合在HER2胞外IV区,而其他EGFR家族受体结合在HER2胞外的II区,因此,单用曲妥珠单抗并不能抑制HER2二聚体的形成。此外,IGF-1R和EphA2也与HER2存在补偿性关系^[14-15]。

2012年6月8日美国FDA批准帕妥珠单抗作为HER2阳性转移性乳腺癌的一线治疗药物,使这一类患者得到新的临床治疗选择。帕妥珠单抗是一类新型的同时抑制HER2/HER3和HER2/HER1二聚体形成的人源化单克隆抗体药物,有研究发现,它还能抑制HER2和IGF-1R之间作用^[14]。帕妥单抗结合HER2胞外区不同于曲妥珠单抗,曲妥珠单抗结合在HER2的IV区,而帕妥珠单抗结合在HER2的I、II和III区^[25]。前期临床试验显示,在HER2扩增的细胞系和异种移植瘤中,帕妥珠单抗能有效地干扰HER2-HER3二聚体的形成,从而抑制下游MAPK和PI3K信号通路,产生抗肿瘤作用^[9]。然而,有研究者发现,联合两种药物虽能明显抑制HER2过表达的乳腺癌细胞,但这效果

* 福建省科技计划项目(编号:2010Y0051) 福建省自然科学基金资助项目(编号:2012J01414)

△通信作者。教授,博士研究生导师;E-mail: cmtzeng@xmu.edu.cn

与应用在曲妥珠单抗耐药肿瘤细胞中的效果并不显著^[31]。关于帕妥珠单抗对治疗帕妥珠单抗耐药乳腺癌作用需要更多的临床前研究验证。

3 PI3K/AKT/mTOR 信号通路抑制剂

PI3K/AKT/mTOR 信号通路异常在调节 HER2 阳性乳腺癌曲妥珠单抗抵抗中起重要作用。PTEN 是 PI3K 信号通路的负调控因子,其功能缺失导致 PI3K 通路持续激活,抑制曲妥珠单抗对肿瘤细胞生长的抑制作用。研究^[16]表明,48%的曲妥珠单抗抵抗乳腺癌患者存在 PTEN 表达缺失或减少,导致其病死率、淋巴转移发生率和雌激素受体(estrogen receptor)阴性发生率更高;PI3K 催化基因 PI3KCA 突变会使其磷酸化活性增强^[18],持续将磷脂酰肌醇二磷酸(phosphatidylinositol bisphosphate, PIP2)磷酸化成为具有信号转导功能的 PIP3,PIP3 活化下游 Akt 信号通路,从而调节细胞增殖、存活和迁移。PI3KCA 突变在转移性乳腺癌中的发生率比在原发性乳腺癌中高,分别为 50% 和 38%^[19];mTOR(mammalian target of rapamycin)是 PI3K/Akt 信号通路的下游调控因子,主要功能是转录和翻译调节。许多研究表明,在乳腺癌患者中 mTOR 表达水平显著高于正常组织和癌旁组织,被视为乳腺癌治疗新的靶点^[32]。3 种用于治疗乳腺癌或其他腺癌的 mTOR 抑制剂正在进行临床试验,包括 CCI-779(temsirolimus)、RAD001(everolimus)和 AP23573。I/II 期研究评价表明,联合 Everolimus 和曲妥珠单抗治疗 HER2 阳性转移性乳腺癌,肿瘤的客观反应率(objective response rate) 15%,临床有效率(clinical beneficial rate) 达到 34%,中位无进展生存期(median progression free survival) 为 4.1 个月,这些联合用药策略还需进一步的研究以确定其临床可应用性^[33]。2012 年 7 月, FDA 批准 everolimus 用于治疗 ER/PR 阳性及 HER2 阴性的乳腺癌患者。目前 everolimus 正处于用于治疗 HER2 阳性乳腺癌患者的临床 III 期试验。

4 HER2 定向抗体与药物相结合——Trastuzumab - DM1

曲妥珠单抗能特异性捕获 HER2 过表达肿瘤细胞,但由于 HER2 突变或下游信号分子异常表达(如 PIK3CA 突变、PTEN 表达下调),导致单抗抑制肿瘤细胞的疗效降低或无效。如果将单抗特异捕获肿瘤细胞的优势与细胞毒性化学疗效的直接杀伤作用联合应用(或在曲妥单抗后应用细胞毒性化学疗法)可能会提高对 HER2 过表达乳腺癌患者的疗效。新型靶向治疗方法将 HER2 定向抗体与药物相结合,即曲妥单抗通过共价键连接到抗微管化疗药物美坦辛(DM1)上,得到 Trastuzumab - DM1(T - DM1)复合物。T - DM1 利用单抗的特异性,将化疗药物 DM1 定位到 HER2 过表达的癌细胞上,通过蛋白质水解作用释放 DM1 于该细胞,抑制细胞有丝分裂及引起细胞凋亡^[34]。T - DM1 只对 HER2 高表达细胞起作用,并且不依赖 HER2 信号,因此可以克服由于 HER2 信号通路影响而产生的曲妥珠单抗抵抗^[35]。临床 I 期和临床 II 期试验利用 T - DM1 治疗早期 HER2 阳性乳腺癌患者,均表明其具有良好的治疗效果^[36-37]。

曲妥珠单抗耐药后对 HER2 阳性乳腺癌的靶向治疗药

物还包括:(1) VEGF 受体抑制剂。HER2 和 VEGF 共表达的乳腺癌患者预后更差,因此同时抑制 HER2 和 VEGF 受体有望对曲妥珠单抗抵抗癌细胞具有良好的抑制疗效。如贝伐单抗(bevacizumab)与单抗药物和紫杉醇联用治疗转移性乳腺癌^[38];帕唑帕尼(pazopanib)是一种口服 VEGF - 2 抑制剂,该药物还同时针对血小板衍生生长因子受体和干细胞因子受体(c-kit)。一项研究评估了拉帕替尼是否联合帕唑帕尼在治疗 HER2 阳性转移性乳腺癌的安全性和有效性,发现联合用药疗效更好^[39];(2) IGF - 1R 抑制剂。基于研究表明了 IGF - 1R 在曲妥珠单抗耐药机制发生的作用,一些新的抗 IGF - 1R 的药物已经在开发。如 CP - 751871(pfizer)和一种小分子 IGF - 1R 抑制剂 NVP - AEW541(novartis),已经被证明在曲妥珠单抗抵抗的乳腺癌患者中具有良好的抗肿瘤作用^[40];(3) 组蛋白脱乙酰基酶(histone deacetylase)抑制剂。一类是羟肟酸类似物(hydroxamic acid analogue) LAQ824。临床前试验证明,在 HER2 过表达乳腺癌细胞株 SKBR3 和 BT472 中,LAQ824 能显著降低 HER2 的表达水平。LAQ824 诱导 p27kip1 表达,而抑制 Akt 和 MAPK 信号通路^[41];另一类组蛋白脱乙酰基酶抑制剂是辛二酰苯胺异羟肟酸(suberoylanilide hydroxamic acid),能诱导 HER2 陪伴蛋白(chaperone protein)热激蛋白 90(heat shock protein 90)乙酰化,从而降低 HER2 的表达^[42]。

5 展望

曲妥珠单抗耐药性是目前 HER2 阳性乳腺癌患者治疗的难题之一,其分子机制的阐明为开发新的靶向药物和治疗方法提供线索和治疗靶点。近年来研究者提出了曲妥珠单抗耐药的可能机制,并基于基础研究和临床试验发现了多种可能解决曲妥珠单抗耐药难题的新型药物。这些药物与传统的药物不同,它们并不局限于抑制 HER2 的活性,而是同时针对表皮生长因子家族(HER2、HER3)、PI3K/Akt/mTOR 信号通路分子、血管生成因子 VEGFR 和 IGF - 1R。并且许多临床研究发现,针对多个靶点联合用药或靶向药物与化疗药物联合使用对于 HER2 阳性乳腺癌治疗疗效更显著,这为该类型疾病靶向治疗开创了新时代。

参考文献

- [1] MUKOHARA T. Role of HER2 - targeted agents in adjuvant treatment for breast cancer [J]. Chemother Res Pract, 2011, 2011: 730360.
- [2] VOGEL C L, COBLEIGH M A, TRIPATHY D, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first - line treatment of HER2 - overexpressing metastatic breast cancer [J]. J Clin Oncol, 2002, 20(3): 719 - 726.
- [3] SLAMON D J, LEYLAND JONES B, SHAK S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2 [J]. N Engl J Med, 2001, 344(11): 783 - 792.
- [4] GEYER C E, FORSTER J, LINDQUIST D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2 - positive advanced breast cancer [J]. N Engl J Med, 2006, 355(26): 2733 - 2743.
- [5] SCALTRITI M, ROJO F, OCAÑA A, et al. Expression of p95HER2, a truncated form of the HER2 receptor, and response

- to anti-HER2 therapies in breast cancer[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2007, 99(8): 628-638.
- [6] SÁEZ R, MOLINA M A, RAMSEY E E, et al. p95HER-2 predicts worse outcome in patients with HER-2-positive breast cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(2): 424-431.
- [7] PRICE SCHIAVI S A, JEPSON S, LI P, et al. Rat Muc4 (sialomucin complex) reduces binding of anti-ErbB2 antibodies to tumor cell surfaces, a potential mechanism for herceptin resistance[J]. *Int J Cancer*, 2002, 99(6): 783-791.
- [8] NAGY P, FRIEDLÄNDER E, TANNER M, et al. Decreased accessibility and lack of activation of ErbB2 in JIMT-1, a herceptin-resistant, MUC4-expressing breast cancer cell line[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(2): 473-482.
- [9] AGUS D B, AKITA R W, FOX W D, et al. Targeting ligand-activated ErbB2 signaling inhibits breast and prostate tumor growth[J]. *Cancer Cell*, 2002, 2(2): 127-137.
- [10] LEE HOEFLICH ST, CROCKER L, YAO E, et al. A central role for HER3 in HER2-amplified breast cancer: implications for targeted therapy[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(14): 5878-5887.
- [11] MOTOYAMA A B, HYNES N E, LANE H A. The efficacy of ErbB receptor-targeted anticancer therapeutics is influenced by the availability of epidermal growth factor-related peptides[J]. *Cancer Res*, 2002, 62(11): 3151-3158.
- [12] SERGINA N V, RAUSCH M, WANG D, et al. Escape from HER-family tyrosine kinase inhibitor therapy by the kinase-inactive HER3[J]. *Nature*, 2007, 445(7126): 437-441.
- [13] WEHRMAN T S, RAAB W J, CASIPIT C L, et al. A system for quantifying dynamic protein interactions defines a role for Herceptin in modulating ErbB2 interactions[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(50): 19063-19068.
- [14] NAHTA R, YUAN L X, ZHANG B, et al. Insulin-like growth factor-I receptor/human epidermal growth factor receptor 2 heterodimerization contributes to trastuzumab resistance of breast cancer cells[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(23): 11118-11128.
- [15] ZHUANG G, BRANTLEY SIEDERS D M, VAUGHT D, et al. Elevation of receptor tyrosine kinase EphA2 mediates resistance to trastuzumab therapy[J]. *Cancer Res*, 2009, 70(1): 299-308.
- [16] DEPOWSKI P L, ROSENTHAL S I, ROSS J S. Loss of expression of the PTEN gene protein product is associated with poor outcome in breast cancer[J]. *Mod Pathol*, 2001, 14(7): 672-676.
- [17] EICHHORN P J, GILI M, SCALTRITI M, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase hyperactivation results in lapatinib resistance that is reversed by the mTOR/phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor NVP-BEZ235[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(22): 9221-9230.
- [18] ISAKOFF S J, ENGELMAN J A, IRIE H Y, et al. Breast cancer-associated PIK3CA mutations are oncogenic in mammary epithelial cells[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(23): 10992-11000.
- [19] DUPONT J, LAENKHOLOM A, KNOOP A, et al. PIK3CA mutations can be acquired during tumor progression in breast cancer[J]. *Cancer Res*, 2009, 69(24): 6023.
- [20] ZHANG S, HUANG W C, LI P, et al. Combating trastuzumab resistance by targeting SRC, a common node downstream of multiple resistance pathways[J]. *Nat Med*, 2011, 17(4): 461-469.
- [21] LIANG K, ESTEVA F J, ALBARRACIN C, et al. Recombinant human erythropoietin antagonizes trastuzumab treatment of breast cancer cells via Jak2-mediated Src activation and PTEN inactivation[J]. *Cancer Cell*, 2010, 18(5): 423-435.
- [22] VAZQUEZ MARTIN A, OLIVERAS FERRAROS C, MENENDEZ J A. Autophagy facilitates the development of breast cancer resistance to the anti-HER2 monoclonal antibody trastuzumab[J]. *PLoS One*, 2009, 4(7): e6251.
- [23] FRANKLIN M C, CAREY K D, VAJDOS F F, et al. Insights into ErbB signaling from the structure of the ErbB2-pertuzumab complex[J]. *Cancer Cell*, 2004, 5(4): 317-328.
- [24] MOY B, KIRKPATRICK P, KAR S, et al. Lapatinib[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2007, 6(6): 431-432.
- [25] MOY B, GOSS P E. Lapatinib: current status and future directions in breast cancer[J]. *Oncologist*, 2006, 11(10): 1047-1057.
- [26] XIA W, MULLIN R J, KEITH B R, et al. Anti-tumor activity of GW572016: a dual tyrosine kinase inhibitor blocks EGF activation of EGFR/erbB2 and downstream Erk1/2 and AKT pathways[J]. *Oncogene*, 2002, 21(41): 6255-6263.
- [27] XIA W, GERARD C M, LIU L, et al. Combining lapatinib (GW572016), a small molecule inhibitor of ErbB1 and ErbB2 tyrosine kinases, with therapeutic anti-ErbB2 antibodies enhances apoptosis of ErbB2-overexpressing breast cancer cells[J]. *Oncogene*, 2005, 24(41): 6213-6221.
- [28] XIA W, BACUS S, HEGDE P, et al. Spector. A model of acquired autoresistance to a potent ErbB2 tyrosine kinase inhibitor and a therapeutic strategy to prevent its onset in breast cancer[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(20): 7795-7800.
- [29] YARDEN Y, SLIWKOWSKI M X. Sliwkowski. Untangling the ErbB signalling network[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2001, 2(2): 127-137.
- [30] BENDER L M, NAHTA R. Her2 cross talk and therapeutic resistance in breast cancer[J]. *Front Biosci*, 2008, 13: 3906-3912.
- [31] NAHTA R, HUNG M C, ESTEVA F J. The HER-2-targeting antibodies trastuzumab and pertuzumab synergistically inhibit the survival of breast cancer cells[J]. *Cancer Res*, 2004, 64(7): 2343-2346.
- [32] CARRAWAY H, HIDALGO M. New targets for therapy in breast cancer, Mammalian target of rapamycin(mTOR) antagonists[J]. *Breast Cancer Res*, 2004, 6(5): 219-224.
- [33] MORROW P K, WULF G M, ENSOR J, et al. Phase I/II study of trastuzumab in combination with everolimus(RAD001) in patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer who progressed on trastuzumab-based therapy[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(23): 3126-3132.
- [34] BAROK M, TANNER M, KÖNINKI K, et al. Trastuzumab-DMI causes tumour growth inhibition by mitotic catastrophe in trastuzumab-resistant breast cancer cells in vivo[J]. *Breast Cancer Res*, 2011, 13(2): R46.
- [35] JUNTTILA T T, LI G, PARSONS K, et al. Trastuzumab-DMI (T-DMI) retains all the mechanisms of action of trastuzumab and efficiently inhibits growth of lapatinib insensitive breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2010, 128(2): 347-356.
- [36] KROP I E, BEERAM M, MODI S, et al. Phase I study of tras-

- tuzumab - DM1, an HER2 antibody - drug conjugate, given every 3 weeks to patients with HER2 - positive metastatic breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(16): 2698 - 2704.
- [37] BURRIS H A 3rd, RUGO H S, VUKELJA S J, et al. Phase II study of the antibody drug conjugate trastuzumab - DM1 for the treatment of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) - positive breast cancer after prior HER2 - directed therapy [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 29(4): 398 - 405.
- [38] CHAN A, MILES D W, PIVOT X. Bevacizumab in combination with taxanes for the first - line treatment of metastatic breast cancer [J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(12): 2305 - 2315.
- [39] SLAMON D, GOMEZ H L, KABBINAVAR F F, et al. Randomized study of pazopanib + lapatinib vs. lapatinib alone in patients with HER2 - positive advanced or metastatic breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26: 1016.
- [40] COHEN B D, BAKER D A, SODERSTROM C, et al. Combination therapy enhances the inhibition of tumor growth with the fully human anti - type 1 insulin - like growth factor receptor monoclonal antibody CP - 751, 871 [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(5): 2063 - 2073.
- [41] FUINO L, BALI P, WITTMANN S, et al. Histone deacetylase inhibitor LAQ824 down - regulates Her - 2 and sensitizes human breast cancer cells to trastuzumab, taxotere, gemcitabine, and epothilone B [J]. *Mol Cancer Ther*, 2003, 2(10): 971 - 984.
- [42] BALI P, PRANPAT M, SWABY R, et al. Activity of suberoylanilide hydroxamic acid against human breast cancer cells with amplification of her - 2 [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(17): 6382 - 6389.

(收稿日期: 2012 - 07 - 05 编辑: 朱绍煜)

立体定向放射治疗非小细胞肺癌预后的相关影响因素

李腊枚[▲], 周光华[△]

湖南师范大学第二附属医院(中国人民解放军第一六三医院)肿瘤科(长沙 410003)

肺癌是最常见的恶性肿瘤之一,是中国城市中癌症引起死亡的首要原因,每年约有 600 000 例患者死于此类疾病^[1],其中 75% 是非小细胞肺癌(non - small cell lung cancer, NSCLC)^[2]。I 期 NSCLC 的标准化治疗方案是肺叶或全肺切除加区域淋巴结清扫,手术的 5 年生存率达 50% ~ 70%^[3]。然而,很大一部分的患者因为心肺功能不全等并发症无法行手术治疗^[4]。以往的手术替代疗法包括姑息性手术切除和常规放疗^[5],这些替代治疗通常不能达到标准手术切除的疗效。在这些新兴的方法中,立体定向放射治疗(stereotactic body radiation therapy, SBRT)取得了最大的成绩。

1 放疗总剂量与 NSCLC 预后之间的关系

NSCLC 最常见的放射治疗模式是总剂量 60 ~ 70 Gy,每次 1.8 ~ 2.0 Gy,每周 5 次^[6-7],但美国放射治疗肿瘤学组(RTOG) #7301 的研究认为在这种剂量下放疗的疗效甚微,其局部复发率高达 70%。近期有研究发现放疗总剂量与肿瘤的控制率存在密切关系^[8-9]。大量研究证实,随着放疗总剂量的增加,NSCLC 的局部控制率(LC)、1 ~ 2 年总体生存率(OS)均显著提高^[9-14]。生物等效剂量(BED)是最常用的衡量放疗总剂量的指标,接受放疗总剂量(BED)低于 100 Gy 和超过 100 Gy 的 NSCLC 患者其 LC 和 OS 都明显降低^[15],中位生存时间分别为 25.1 和 19.5 个月^[10]($P < 0.002$), $BED \geq 100$ Gy 是延长 OS 的极有利因素^[10]。当 $BED \geq 100$ Gy 时,各组的 LC 和 OS 相近,而当 $BED < 100$ Gy 时,其局部

控制率显著降低。因此,NSCLC 的放射治疗要取得较好的疗效,需使 BED 值达到 100 Gy 以上。但显然,应用常规放疗的模式治疗时,需总剂量达 100 Gy 以上才能达到相应的 BED 值,这样高的总剂量患者显然是不能耐受的,而 SBRT 的总剂量一般为 60 Gy 左右即对应了相应的 BED 值。所以在 SBRT 治疗 NSCLC 患者时肿瘤控制率、OS 能取得与手术相当的疗效。从某种程度上说,在 NSCLC 治疗中,SBRT 可以取代手术和常规放射治疗。

2 不同的分割方式与 NSCLC 预后之间的关系

研究证实,常规分割放疗采用与大分割放疗相同的设备和技术时,前者也不能取得与后者一致的满意疗效^[14]。SBRT 所采取的是大分割放疗(大分割放疗是每次放疗的剂量大于常规分割的剂量,间隔 2 d 以上照射 1 次),这种放疗分割方式可以提高肿瘤的 LC 和完全缓解率,其值分别达 85% ~ 100%^[9-10,15] 和 62.5%^[5],而且可以缩短放疗的疗程。放疗导致的 DNA 断裂是导致细胞凋亡的主要原因,但是临床上在大分割的情况下,其他机制也可以发生重要的作用。第一种支持这一结论的理论依据是肿瘤倍增时间理论,根据肿瘤倍增时间理论,一个肿瘤细胞要长到临床可察觉的肿瘤(1 cm³ 或 10⁹ 个细胞)需 30 倍增,平均倍增时间仅为 6 d。一般出现可察觉肿瘤需要数年。大分割放疗可以缩短治疗疗程,有对抗常规分割放疗肿瘤细胞加速增殖的生物学优势。第二种支持这一结论的理论依据是线性二次模型的估计误差理论,BROWN 等^[16]认为,大分割放疗时存在一种新的克服乏氧细胞放射耐受机制,而且线性二次模型(LQ 模型)在预测大分割放疗在肿瘤控制率方面被低估(大分割实际的肿瘤控制率比 LQ 模型预测的要高),同时由于肿瘤存

▲在读硕士研究生

△通信作者。主任医师