

# EGFR 表达与放疗抵抗的关系及西妥昔单抗用于直肠癌术前放疗增敏的研究进展

方未晶 左志贵

**摘要** 术前放疗是目前局部进展期直肠癌患者标准治疗方案,但放疗抵抗导致直肠癌放疗并不理想。研究显示,EGFR 高表达与放疗抵抗密切相关,因此,EGFR 通路阻断药物西妥昔单抗从机制上有潜在提高局部进展期直肠癌术前放疗效果的作用。自 2006 年以来共 17 项临床研究探讨了西妥昔单抗用于直肠癌术前放疗增敏的潜在价值,17 项研究共纳入患者 636 例,西妥昔单抗主要联合氟尿嘧啶类化疗药物用于术前放疗增敏,其中有 8 项研究在此基础上加用奥沙利铂或伊立替康,结果显示 636 例患者中 80 例患者病理完全消失(总 pCR 12.58%),加入奥沙利铂 4 项研究总共 177 例患者病理完全消失 16 例(总 pCR 9.04%),加入伊立替康 137 例患者中 17 例病理完全消失(总 pCR 12.41%)。因此加入西妥昔单抗并没有显著提高常规同步放化疗效果,原因在于西妥昔单抗与化疗药物作用机制不同,研究西妥昔单抗用于术前放疗增敏的分子筛选标志物及其与化疗结合的最佳术前放化疗方案以充分发挥术前放疗效果是未来发展的重要方向。

**关键词** 术前放疗 西妥昔单抗 放疗抵抗 临床研究 分子标志物

**中图分类号** R73

**文献标识码** A

**DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.11.003

手术、放疗和化疗是直肠癌综合治疗三大支柱,放疗作为预防直肠癌术后局部复发的重要辅助治疗手段既往多在术后进行,2004 年德国进行的一项直肠癌术前与术后放化疗比较研究显示术前放化疗可更加降低局部复发率、不良反应和提高保肛率。目前在欧洲术前放疗已作为临床 T<sub>3-4</sub> 期和(或)N+ 直肠癌患者标准辅助治疗。2011 年版《NCCN 指南》及 2010 年版卫生部颁布的《结直肠癌诊疗规范》均推荐对 T<sub>3-4</sub> 和(或)N+ 的可切除局部晚期直肠癌患者行术前新辅助放疗。

但直肠癌放疗效果不如鳞癌、恶性淋巴瘤等敏感,对放疗有明显效果、部分效果和效果不明显者各占约 1/3 左右,显然后者从新辅助放疗中受益较少<sup>[1]</sup>。为了解决这个问题,一方面研究与直肠癌放疗抵抗相关分子标志,对放疗敏感患者有效筛选,包括 p53、p21、MRP4、EGFR 等<sup>[2]</sup>;另一方面采用同步放化疗以提高放疗敏感度,使单纯放疗不佳患者从中获益。目前临床应用希罗达单药联合放疗使放疗病理完全消失率(pCR)从 10% 以内提高到 10%~30%,

其他药物如奥沙利铂、伊立替康等联合用于术前增敏处于临床研究阶段,分子靶向药物西妥昔单抗可抑制表皮生长因子受体(EGFR)的放疗抵抗,与放疗具有协同作用。本文系统回顾西妥昔单抗在直肠癌术前放疗增敏临床研究现状。

## 一、EGFR 在直肠癌的表达及与放疗敏感度的关系

EGFR 在多种上皮来源恶性肿瘤包括头颈部鳞癌、非小细胞肺癌、神经胶质瘤、前列腺癌等均过度表达,其在结直肠癌中表达率为 25%~77%。EGFR 过表达与结直肠癌增殖活性增加、抑制凋亡、促进血管生成及淋巴浸润和远处转移密切相关,往往提示预后不佳。Li 等对 92 例局部晚期直肠癌行术前放化疗患者行术前活检,单因素分析显示 EGFR 高表达患者无远处转移生存率、无病生存率及总体生存率比低表达患者缩短,多因素分析显示 EGFR 高表达是一个独立预后不良因素。同时 EGFR 表达也与直肠癌对术前放化疗的敏感度相关,Giralt 等对 45 例接受术前放化疗患者研究发现直肠癌对术前放疗的总缓解率在 EGFR 表达阴性者高于阳性者(62% vs 34%, $P=0.070$ ),放疗后获得的病理完全缓解率 EGFR 表达阴性者明显高于阳性者(37.5% vs 3.4%, $P=0.003$ )。Giralt 等随后进行多中心研究再次证实癌组织的 EGFR 表达状态能较强预测直肠癌对术前放疗的反应,

基金项目:浙江省医药卫生科技计划项目(2015KYA153);温州市科技计划项目(Y20140372,Y20150710)

作者单位:325100 温州医科大学附属第一临床学院(方未晶);325000 温州医科大学附属第一医院肛肠外科(左志贵)

通讯作者:左志贵,医学博士,电子信箱:zuozg007@126.com

与 EGFR 表达阴性者相比,表达阳性者放疗后获得病理完全缓解率明显降低(4% vs 23%,  $P=0.006$ ),其研究表明直肠癌组织中 EGFR 的高表达降低了术前放疗敏感度。Kim 等对 183 例局部晚期接受术前放疗化疗直肠癌患者纳入研究,Logistic 回归分析发现 EGFR 低表达和术前口服希罗达都是增加肿瘤降期重要因素,而 EGFR 高表达是直肠癌术前放疗化疗肿瘤降期不明显的重要因素。因此 EGFR 在直肠癌中高表达是其对术前放疗化疗抵抗及预后不佳的重要指标。

## 二、西妥昔单抗拮抗 EGFR 通路对直肠癌放疗增敏的机制

放疗抵抗是直肠癌放疗失败的根本原因,放疗抵抗是因放疗引起细胞内一系列信号转导通路活化影响细胞核内基因转录、翻译和调节。DNA 为放射线的主要作用靶点,放射线引起细胞 DNA 损伤程度以及细胞修复 DNA 损伤能力的高低,将直接影响细胞的克隆活性而影响细胞整体生存能力<sup>[3]</sup>。DNA 损伤如果可以修复,重新进入增殖循环,放射线对靶区组织除了造成肿瘤细胞及细胞外基质组织损伤外同时可诱导激活一系列修复机制对抗这种损伤,一系列信号转导通路参与损伤修复,而 EGFR 信号通路在其中扮演重要角色。

EGFR 是一种 170kDa 的跨膜糖蛋白,其基因定位于染色体短臂 7p12 上,EGFR 与其配体结合后形成同源二聚体,也可与其他 TK 受体形成异源二聚体,导致胞内 TK 区的激活,启动一系列级联反应,将信号传到细胞核内,最终引起一系列相关基因活化,EGFR 过度表达与放疗失败有重要关系,西妥昔单抗对 EGFR 拮抗则可以消除 EGFR 通路引起的放疗抵抗,从而提高放疗效果。

首先,西妥昔单抗可阻断 EGFR 对放疗造成 DNA 损伤的自我修复。EGFR 在放疗后肿瘤细胞 DNA 损伤修复中起重要作用,一方面 EGFR 通过将 DNA 依赖蛋白激酶从胞质转移到胞核,从而导致细胞内 DNA 修复蛋白的重新分布而启动了 DNA 修复,另一方面 EGFR 信号转导通路( $PI_3K/KET$ 、 $Ras/Raf/MEK/ERK$ )可以影响 DNA 修复基因( $Rad51$ 、 $ATM$ 、 $XRCC1$  等)转录直接或间接地调控关键调控蛋白( $DNA-PK$ 、 $ATM$  等)的磷酸化状态。而 EGFR 拮抗可阻止下游信号转导通路和导致 DNA 修复蛋白重新分布,使 DNA 修复蛋白在细胞核中分布水平减少,干扰 DNA 损伤自我修复导致肿瘤细胞放疗治疗后 DNA 损伤死亡。

其次,西妥昔单抗阻断 EGFR 调控细胞周期。细胞周期的不同阶段对辐射的敏感性不同, $G_2$  和 M 期最敏感, $G_1$  期较敏感,S 期最不敏感。阻断 EGFR 能增强辐射敏感性的机制包括使细胞停留在对辐射相对敏感的  $G_1$  期,而对辐射不敏感的 S 期细胞比例减少。

再次,西妥昔单抗阻断 EGFR 介导的抑制肿瘤细胞凋亡作用。诱导细胞凋亡是放射治疗肿瘤重要机制,而 EGFR 激活能抑制肿瘤细胞的凋亡,进而降低其放射敏感性。西妥昔单抗能明显促进辐射诱导的细胞凋亡,其机制是 EGFR 信号通路被抑制剂阻断后,丧失了上调细胞内抑制凋亡蛋白和下调诱导凋亡蛋白的能力。因为放射诱导肿瘤细胞停顿后存活的肿瘤细胞可获得上调 EGFR 和  $TGF-\alpha$  的表型,使下游促进增殖通路(MAPK)及抗凋亡通路( $PI_3K$ )活化,这种适应性反应可产生放疗抵抗,是放疗后还出现肿瘤细胞加速增生的原因<sup>[3]</sup>。西妥昔单抗可以阻断肿瘤细胞这种适应性反应,使得肿瘤细胞对放疗损伤更加敏感。

另外,通过抑制血管内皮生长因子(VEGF)、白介素 8(IL-8)或碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)等诱导肿瘤血管生成的生长因子表达,抑制肿瘤血管生成。

## 三、西妥昔单抗用于直肠癌术前放疗增敏临床研究回顾

正因 EGFR 在放疗抵抗中的重要作用,故针对 EGFR 及其下游小分子酪氨酸激酶抑制的分子靶向治疗药物被引入到术前同步放化疗。针对 EGFR 的靶向治疗药物有两大类:一类是针对 EGFR 受体胞外区的单克隆抗体;另一类是抑制 EGFR 胞内区 TK 的小分子化合物。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,阻滞肿瘤细胞停顿、促进凋亡、抑制侵袭和转移。

2006 年 Chung 等最先将 Cetuximab 用于直肠癌术前同步放化疗,将 5-FU 与 Cetuximab 联合用于 17 例局部进展期直肠癌的术前放疗中,pCR 为 12% (2/17),R0 切除率达到 100%。检索文献在随后 8 年(2006~2014 年)总共有 24 项临床研究将 Cetuximab 纳入直肠癌术前放疗增敏临床研究,其中 Hoffheinz 等同一组临床病例在 2006~2009 年间分别从临床研究、分子标志物等不同角度发表 4 篇文献,Griminger 等<sup>[4-6]</sup>同一组临床病例在 2007~2011 年间分别发表 3 篇文献,Velenik 等<sup>[5,6]</sup>同一组临床病例在

2010 ~ 2012 年分别发表 2 篇文献, Kim 等<sup>[7,8]</sup> 同一组临床病例在 2011 ~ 2012 年分别发表 2 篇文献, 所有上述临床研究均计算为一组病例资料, 合并后总共临床研究有 17 项(表 1)。这 17 项研究中放疗剂量

为 45Gy(1.8Gy/25 次)有 5 项, 其中 1 项<sup>[9]</sup> 放疗剂量在 45Gy(1.8Gy/25 次)的基础上另外给予 10 ~ 14Gy(2Gy/5 ~ 7 次), 其余放射剂量均为 50.4Gy(1.8Gy/28 次)。

表 1 西妥昔单抗用于术前放疗增敏临床疗效和不良反应及手术并发症汇总

研究项目(时间)	n	奥沙利铂	伊立替康	放射剂量/次数	pCR	R0	TRG(好)	G <sub>3</sub> /G <sub>4</sub> 腹泻	吻合口瘘	二次手术
Chung(2006 年)	20	否	否	50.4/28	2/17	17/17	未述	2/10	未述	未述
Hofheinz(2006 年)	20	否	是	50.4/28	5/20	18/20	6/20	2/20	3/20	未述
Machiel(2007 年)	40	否	否	45/25	2/40	27/40	10/40	6/40	未述	5/40
Hong(2007 年)	10	否	是	50.4/28	2/10	10/10	2/10	1/10	未述	未述
Rodel(2008 年)	48	是	否	50.4/28	4/48	42/45	10/45	9/48	5/48	5/48
Bertolini(2008 年)	40	否	否	50/25	3/40	36/38	8/38	3/40	1/40	1/40
Cabebe(2008 年)	23	是(10)	否	50.4/28	4/23	未述	未述	4/23	未述	未述
Eisterer(2009 年)	28	否	否	45/25	0/28	未述	未述	4/28	未述	未述
Horisberger(2009 年)	50	否	是	50.4/28	4/50	50/50	30/50	15/50	8/50	未述
Velenic(2010 年) <sup>[5]</sup>	37	否	否	45/25	3/37	未述	7/37	4/37	未述	未述
Weiss(2010 年) <sup>[10]</sup>	46	是	否	50.4/28	4/46	未述	21/46	1/46	5/46	5/47
Kim(2011 年) <sup>[7]</sup>	40	否	否	50.4/28	9/39	39/39	12/39	2/39	未述	未述
Erben(2011 年) <sup>[11]</sup>	57	否	是	50.4/28	6/57	56/57	37/57	16/20	未述	未述
Sun(2012 年) <sup>[12]</sup>	63	否	否	50.4/28	8/63	63/63	49/63	4/63	4/63	未述
Fokas(2013 年) <sup>[13]</sup>	60	是	否	未述	4/53	46/53	20/53	未述	未述	1/40
Moreno(2014 年) <sup>[9]</sup>	23	否	否	55 ~ 59/30 ~ 32	20/21	未述	未述	10/23	未述	未述
Eisterer(2014 年) <sup>[14]</sup>	31	否	否	45/25	0/28	27/28	未述	5/31	未述	未述
总计	636	4	4		80/636	431/460	258/534	88/528	26/266	17/215

pCR. pathological complete response; TRG. tumor regression grade

西妥昔单抗联合化疗药物主要是氟尿嘧啶类药物(3 项研究采用放疗期间持续静脉注射 5-FU, 总病例数 83 例, 其余研究均为放疗期间口服希罗达, 总病例数 553 例), 在此基础上另有 8 项研究再加入奥沙利铂或伊立替康, 其中有 4 项研究总共 177 例患者加入奥沙利铂, 4 项研究总共 137 例患者加入伊立替康。17 项研究共纳入患者 636 例, pCR 波动于 0 ~ 95%, 636 例患者中 80 例患者病理完全消失(总 pCR 12.58%), R0 切除率为 87% ~ 100% (有部分研究未报道 R0 切除率, 根据 12 项报道统计总 R0 切除率 93.70%), 加入奥沙利铂 4 项研究总共 177 例患者病理完全消失 16 例(总 pCR 9.04%), 在加入伊立替康 4 项研究总共 137 例患者中 17 例病理完全消失(总 pCR 12.41%)。有 12 项研究报道了病理降期情况, 获得良好病理降期(TRG 分期为 3/4 期, 即 Regression > 50%) 病例有 211 例, 良好病例降期率 41.54% (211/508)。有 4 项临床研究报道了淋巴结降级率, 分别为 42.0% (8/19)、65.0% (24/37)、61.9% (39/63) 和 35.71% (10/28)。

西妥昔单抗用于术前增敏不良反应也不可忽视,

其中腹泻是最常见不良反应, 除一项临床研究未述外, 其他所有临床研究均报道了 3/4 级腹泻发生率, 发生率为 2.18% ~ 43.48%, 总发生率 16.67% (88/528)。除了新辅助放化疗的不良反应, 新辅助放化疗后手术并发症也是一个需要关心的问题, 其中 6 项研究报道了术后吻合口瘘的情况, 发生率为 2.5% ~ 16.0%, 总发生率 9.78% (26/266), 5 项临床研究报道了术后再手术率为 2.5% ~ 12.5%, 总发生率 7.91%。

和以上 I / II 期临床研究不同, 有两项回顾性队列研究比较了术前同步放化疗中有无使用西妥昔单抗对病理完全消退(pCR)和肿瘤消退分级(TRG)的影响。Weiss 等<sup>[10]</sup> 将 172 例符合术前同步放化疗患者纳入研究, 其中 126 例患者给予卡培他滨口服联合奥沙利铂静脉滴注, 46 例患者在所有处理相同的条件下加用西妥昔单抗静脉滴注, 西妥昔单抗组和对照组 pCR 分别为 9% (4/46) 和 16% (20/126) ( $P = 0.320$ ), 西妥昔单抗组和对照组 TRG > 50% 分别为 46% (21/46) 和 71% (84/126) ( $P = 0.004$ ), 多因素分析显示使用西妥昔单抗组反而使 TRG 降低, 不良反应和手术并发症两组差异无统计学意义。Kim

等<sup>[8]</sup>将 82 例符合术前同步放化疗患者纳入研究,其中 44 例患者给予卡培他滨口服联合伊立替康静脉滴注,38 例患者在所有处理相同的条件下加用西妥昔单抗静脉滴注,西妥昔单抗组和对照组 pCR 分别为 21.1% (8/38) 和 25% (11/46) ( $P = 0.673$ ),西妥昔单抗组和对照组 TRG > 50% 分别为 28.9% (11/38) 和 43.2% (19/44) ( $P = 0.182$ ),3 年无病生存率分别为 86.6% 和 75.0%,西妥昔单抗组 3 年生存率较高,但没有统计学差异,多因素 Logistic 回归分析显示只有术前 CEA 水平是影响病理消退的唯一因素。

目前临床研究显示术前同步放化疗中使用西妥昔单抗并未使患者获益,不论是患者术后病理完全消失或消退还是长期生存率均没有提高。

#### 四、西妥昔单抗用于术前放疗增敏分子标志物研究

西妥昔单抗用于晚期结直肠癌 NCCN 指南推荐仅限于 K - ras 及 B - raf 野生型患者,临床研究也显示西妥昔单抗用于术前放疗增敏并没有提高病理完全消失率或者长期生存率,因此西妥昔单抗用于直肠癌术前增敏也需要筛选有效分子标志。首先需要明确 K - ras 基因状态是否与西妥昔单抗用于术前放疗增敏效果有关,直肠癌 K - ras 突变率约为 12% ~ 30%,早期临床研究均未讨论 K - ras 状态对治疗效果的影响,2009 年 Bengala 等<sup>[15]</sup>最早研究了 EGFR 基因拷贝数、K - ras 突变与西妥昔单抗及 5 - FU 用于术前同步放化疗后病理反应的关系,39 例患者纳入研究,EGFR 高拷贝与低拷贝患者病理消退分级达 TRG3/4 的比例分别为 55% 和 5.3% ( $P = 0.002$ ),K - ras 突变与野生型患者 TRG3/4 分别为 11% (1/9) 和 37% (11/30) ( $P = 0.120$ ),虽然没有统计学差别,但研究显示 EGFR 高拷贝联合 K - ras 野生型可以预测西妥昔单抗用于直肠癌术前放疗的敏感度。Debucquoy 等采用蛋白组学和基因芯片研究西妥昔单抗用于直肠癌术前放疗增敏组织标本,筛选了包括 EGFR 在内可以预测西妥昔单抗有效性的多个分子和蛋白,研究显示 K - ras 状态与直肠癌术前使用西妥昔单抗增敏效果无关,而 Hong 等研究也发现 K - ras 野生和突变型患者在术后肿瘤消退分级、3 年无病生存率比较差异无统计学意义。

Erben 等<sup>[11]</sup>对 57 例接受西妥昔单抗用于术前同步放化疗患者的 K - ras、B - raf 以及 PETEN 表达进行了检测,其中 31.6% 患者 K - ras 基因突变、9.6% 患者 PETEN 表达缺失,没有检测到 B - raf 突变患者,

研究显示 K - ras、B - raf 状态及 PETEN 表达与西妥昔单抗为基础同步放化疗肿瘤消退分级、3 年无病生存率没有关系。Kim 等<sup>[8]</sup>对 82 例接受西妥昔单抗用于术前同步放化疗患者的 K - ras、B - raf、EGFR、PIK3CA 基因突变以及 EGFR、PETEN 表达进行了检测,其中 24.4% 患者 K - ras 基因突变,没有检测到 B - raf、EGFR 突变患者,在 62 例 K - ras 野生型患者中,试验组和对照组肿瘤消退分级、主要病理反应率、无病生存率均无明显差异。上述研究表明 K - ras 状态及 PETEN、EGFR 表达与西妥昔单抗为基础同步放化疗的疗效预测没有关系。Grimminger 等<sup>[4]</sup>研究了 EGFR、VEGF、VEGFR1、VEGFR2、ERCC1、TS 这 6 个基因表达及 KRAS、BRAF 突变状态与西妥昔单抗用于术前放疗增敏效果的关系,结果显示术前同步放化疗联合西妥昔单抗使 mRNA 水平 VEGFR1、VEGFR2、TS 表达在治疗后下降 ( $P < 0.003$ ),治疗前 VEGF 高表达与术前同步放化疗低反应相关,但没有统计学关联 ( $P = 0.070$ ),42% (42/101) 患者 KRAS 基因突变,没有检测到 BRAF 突变患者,KRAS 基因突变与病理低反应密切相关 ( $P = 0.037$ ),在 KRAS 野生型患者中,EGFR 低表达与病理低反应相关 ( $P = 0.012$ ),VEGF 在 mRNA 水平表达高低与病理完全消失有关联,VEGF 在 mRNA 水平高表达与病理消退相关,但没有统计学关系 ( $P = 0.066$ ),VEGF 在 mRNA 水平低表达与病理低反应相关 ( $P = 0.009$ ),研究显示治疗前肿瘤组织内 EGFR、VEGF 在 mRNA 水平的表达以及 KRAS 突变是西妥昔单抗用于术前放疗增敏病理消退的有效分子预测标志物。而 Lieskovan 等<sup>[16]</sup>从石蜡切片中提取基因组 DNA 并进行基因型分析发现 EGF61 多态性是预测西妥昔单抗用于术前放疗增敏病理完全消退的有效指标,而 KRAS 突变则与病理完全消退无关。综合目前西妥昔单抗用于术前放疗增敏分子标志物研究发现,3 项研究显示 EGFR 表达与病理消退相关,1 项研究显示 EGFR 对西妥昔单抗的疗效预测无关,2 项研究显示 KRAS 突变与病理消退相关,而 6 项研究认为 KRAS 突变与病理消退无关。

Sclafani<sup>[17-19]</sup>对分子标志物做了一系列研究。其中一项研究<sup>[19]</sup>是在 141 名高危直肠癌患者中进行,研究结果显示 HER - 2(-) 与 HER - 2(+) 相比其 R0 切除率分别是 116/135 (93.5%) 和 5/6 (83.3%),5 年 OS 分别是 71% 和 83.3%,差异无统计学意义。在 EXPERT - C 实验中 HER2 基因表达很低,得到结论在高风险的直肠癌患者中 HER2 并不

是一个有用的治疗靶点。然而作为一个潜在可预测的分子标志,它对以抗 EGFR 为基础的的治疗存在抵制,而且对于抗 EGFR 治疗无效的转移结直肠癌可能作为一个治疗靶点,当然这些需要更进一步的研究。随后 Sclafani<sup>[20]</sup>在局部进展型直肠癌患者中研究 TP53 野生型与西妥昔单抗疗效的关系,发现西妥昔单抗治疗后与未接受西妥昔单抗对照组相比,治疗组具有更高的无进展生存期(89.3% vs 65.0%,  $P=0.020$ ),高总体生存率(92.7% vs 67.5%,  $P=0.020$ ),研究表明 TP53 基因型与西妥昔单抗疗效存在一定的联系( $P<0.05$ )。

目前还缺乏对西妥昔单抗用于术前放疗增敏有效性的分子标志物,需要进行大样本临床研究筛选一些更有效分子标志物以提高临床效果,更好给患者提供个性化的术前同步放化疗方案。

### 五、西妥昔单抗联合直肠癌术前同步放化疗存在的问题

系统回顾显示术前同步放化疗中加入西妥昔单抗后总 pCR 为 10.73%,最近另一项系统回顾显示单药 5-FU 联合放疗总 pCR 为 13.5%,奥沙利铂加入 5-FU 联合放疗总 pCR 为 16.9%,虽然加入西妥昔单抗后总 pCR 比单纯放疗 pCR4%~5% 提高,但低于 5-FU 联合放疗及奥沙利铂加入 5-FU 同步放化疗方案,可见西妥昔单抗用于术前放疗增敏并没有获得与 5-FU 协同叠加作用,分析原因可能在于这几种药物各自作用机制不同。

5-FU 为胸苷酸合酶抑制剂,通过抑制胸苷酸合成而影响 DNA 复制,主要作用于肿瘤细胞 S 期阻止细胞的分裂。放射线对  $G_2/M$  期肿瘤细胞杀伤效果最佳,对  $G_1/G_0$  期细胞相对敏感,而对 S 期细胞无效,5-FU 联合放疗对细胞  $G_1/G_0$ 、S、 $G_2/M$  细胞均产生杀伤作用,因此 5-FU 与放疗表现出较好的协同作用,Lawrence 等研究显示如果将细胞停顿在  $G_1/G_0$  期或者 S 期进展被阻断,则 5-FU 与放疗的协同作用消失,因此 5-FU 仅对 S 期细胞显示放疗增敏作用。西妥昔单抗使肿瘤细胞在  $G_1/G_0$  或  $G_2/M$  期停顿,S 期肿瘤细胞减少,从而导致细胞周期延长和静止期细胞增多,这有利于细胞在有丝分裂(M 期)前进行放疗或 5-FU 导致的 DNA 损伤,只要有部分肿瘤细胞被诱导  $G_1/G_0$  或  $G_2/M$  期停顿则会影响病理完全消退率,因此西妥昔单抗或 5-FU 各自单药与放疗联合均具协同作用,但西妥昔单抗与 5-FU 联合则相互拮抗,这是影响肿瘤病理消退的重要原因。奥沙利铂与 5-FU 一样作用于 S 期肿瘤细胞,临床研究中

联合奥沙利铂方案也未显示较好的效果,因为伊立替康作用机制与这两者不同,因此临床研究中联合伊立替康方案显示了更高的病理消失率。

因此目前放疗敏感度研究需要明确西妥昔单抗与化疗药物如何组合才可获得最佳效果,即研究最佳术前同步放化疗方案。由于放疗、化疗、分子靶向药物对细胞周期均有影响并通过对细胞周期影响发挥抗肿瘤作用,但他们作用细胞周期点不同,调整这几种治疗方式的最好时间先后顺序可能有利于这三者在肿瘤细胞周期影响方面达到更好的协同作用。目前已有研究显示西妥昔单抗在奥沙利铂之前使用比之后使用更加有效,西妥昔单抗用于放化疗后对于提高放疗敏感性更显著,直肠癌最佳新辅助序贯治疗可能会提高新辅助治疗的效果。

### 参考文献

- 1 柴瑞,于志奇,傅传刚,等. 多药耐药蛋白 4 与直肠癌放疗敏感性关系的初步研究[J]. 中华胃肠外科杂志,2011,14(8): 627-630
- 2 左志贵,于志奇,高显华,等. 表皮生长因子受体表达及其下游基因突变与结直肠癌放疗敏感性之间的关系[J]. 中华胃肠外科杂志,2013,16(8):753-758
- 3 Debucquoy A, Machiels JP, McBride WH, et al. Integration of epidermal growth factor receptor inhibitors with preoperative chemoradiation [J]. Clin Cancer Res,2010,16(10):2709-2714
- 4 Griminger PP, Danenberg P, Dellas K, et al. Biomarkers for cetuximab-based neoadjuvant radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer[J]. Clin Cancer Res,2011,17(10):3469-3477
- 5 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]. EJSO,2010,361(1):244-250
- 6 Velenik V, Ocvirk J, Oblak I, et al. Cetuximab in preoperative treatment of rectal cancer - term outcome of the XERT trial [J]. Radiol Oncol,2012,1(1):1-5
- 7 Kim SY, Hong SY, Kim YD, 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 Kim SY, Shim EK, Yeo HY, et al. KRAS mutation status and clinical outcome of preoperative chemoradiation with cetuximab in locally advanced rectal cancer; a pooled analysis of 2 phase II trials [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys,2012,80(1):1-7
- 9 Moreno V. Phase I study of cetuximab in combination with 5-fluorouracil, cisplatin, and radiotherapy in patients with locally advanced anal canal carcinoma [J]. Cancer, 2014,120(3):454-456
- 10 Weiss C, Arnold D, Dellas K, et al. Preoperative radiotherapy of advanced rectal cancer with capecitabine and oxaliplatin with or without cetuximab; a pooled analysis of three prospective phase I - II trials [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys,2010,78(2):472-478

(下转第 14 页)

- lium - derived factor as an adipocyte derived inflammatory factor[J]. Mol Med, 2012, 18:1161 - 1168
- 9 Banumathi E, Sheikpranbabu S, Haribalaganesh R, *et al.* Retracted: PEDF prevents reactive oxygen species generation and retinal endothelial cell damage at high glucose levels[J]. Experimental Eye Research, 2010, 90(1): 89 - 96
  - 10 Yang H, Grossniklaus HE. Constitutive overexpression of pigment epithelium - derived factor inhibition of ocular melanoma growth and metastasis[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2010, 51:28 - 34
  - 11 Unterlauff JD, Eichler W, Kuhne K, *et al.* Pigment epithelium - derived factor released by Muller glial cells exerts neuroprotective effects on retinal ganglion cells[J]. Neurochem Res, 2012, 37:1524 - 1533
  - 12 Yang J, Chen S, Huang X, *et al.* Growth suppression of cervical carcinoma by pigment epithelium - derived factor via anti - angiogenesis [J]. Cancer Biol Ther, 2010, 9:967 - 974
  - 13 Zhang Y, Han J, Yang X, *et al.* Pigment epithelium - derived factor inhibits angiogenesis and growth of gastric carcinoma by down - regulation of VEGF[J]. Oncol Rep, 2011, 26:681 - 686
  - 14 Xu Z, Fang S, Zuo Y, *et al.* Combination of pigment epithelium - derived factor with radiotherapy enhances the antitumor effects on nasopharyngeal carcinoma by downregulating vascular endothelial growth factor expression and angiogenesis [J]. Cancer Sci, 2011, 102: 1789 - 1798
  - 15 He SS, Shi HS, Yin T, *et al.* AAV - mediated gene transfer of human pigment epithelium - derived factor inhibits Lewis lung carcinoma growth in mice[J]. Oncol Rep, 2012, 27:1142 - 1148
  - 16 Wu QJ, Gong CY, Luo ST, *et al.* AAV - mediated human PEDF inhibits tumor growth and metastasis in murine colorectal peritoneal carcinomatosis model[J]. BMC Cancer, 2012, 12:129
  - 17 Zolochesvska O, Yu G, Gimble JM, Figueiredo ML. Pigment epithelial - derived factor and melanoma differentiation associated gene - 7 cytokine gene therapies delivered by adipose - derived stromal/ mesenchymal stem cells are effective in reducing prostate cancer cell growth[J]. Stem Cells Dev, 2012, 21:1112 - 1123
  - 18 Grippo PJ, Fitchev PS, Bentrem DJ, *et al.* Concurrent PEDF deficiency and Kras mutation induce invasive pancreatic cancer and adipose - rich stroma in mice[J]. Gut, 2012, 61:1454 - 1464
  - 19 Fernandez - Barral A, Orgaz JL, Gomez V, *et al.* Hypoxia negatively regulates antimetastatic PEDF in melanoma cells by a hypoxia inducible factor - independent, autophagy dependent mechanism[J]. PLoS One, 2012, 7:e32989
  - 20 Cui FY, Song XR, Li ZY, *et al.* The pigment epithelial - derived factor gene loaded in PLGA nanoparticles for therapy of colon carcinoma[J]. Oncol Rep, 2010, 24:661 - 668
  - 21 Konson A, Pradeep S, Seger R. Phosphomimetic mutants of pigment epithelium - derived factor with enhanced antiangiogenic activity as potent anticancer agents[J]. Cancer Res, 2010, 70:6247 - 6257
  - 22 Wu QJ, Gong CY, Luo ST, *et al.* AAV - mediated human PEDF inhibits tumor growth and metastasis in murine colorectal peritoneal carcinomatosis model[J]. BMC Cancer, 2012, 12(1): 129 - 134
  - 23 Deshpande M, Notari L, Subramanian P, *et al.* Inhibition of tumor cell surface ATP synthesis by pigment epithelium - derived factor: implications for antitumor activity[J]. Int J Oncol, 2012, 41:219 - 227
  - 24 Ji D, Li M, Zhan T, *et al.* Prognostic role of serum AZGP1, PEDF and PRDX2 in colorectal cancer patients[J]. Carcinogenesis, 2013, 34(6): 1265 - 1272

(收稿日期:2015-03-31)

(修回日期:2015-04-05)

(上接第10页)

- 11 Erben P, Storb P, Horisberger K, *et al.* KRAS and BRAF mutation and PETEN 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
- 12 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
- 13 Fokas E. Preoperative chemoradiation therapy with capecitabine/oxaliplatin and cetuximab in rectal cancer: long - term results of a prospective phase 1/2 study[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2013, 87(5): 992 - 999
- 14 Eisterer W. Preoperative treatment with capecitabine, cetuximab and radiotherapy for primary locally advanced rectal cancer - a phase II clinical trial[J]. Anticancer Res, 2014, 34(11): 6767 - 6773
- 15 Bengala C, Patelli S, Bertolini F, *et al.* Epidermal growth factor receptor gene copy number KRAS mutation and pathological response to preoperative cetuximab, 5FU and radiation therapy in locally advanced rectal cancer[J]. Ann Oncol, 2009, 20(2): 469 - 474
- 16 Lieskovan SH, Vallbohmer D, Zhang W, *et al.* EGF61 polymorphism predicts complete pathologic response to cetuximab - based chemoradiation independent of KRAS status in locally advanced rectal cancer patients[J]. Clin Cancer Res, 2011, 17(15): 5161 - 5169
- 17 Scalfani F. RAS mutations and cetuximab in locally advanced rectal cancer: results of the EXPERT - C trial[J]. Eur J Cancer, 2014, 50(8): 1430 - 1436
- 18 Scalfani F. FcgammaR II a and FcgammaR III a polymorphisms and cetuximab benefit in the microscopic disease[J]. Clin Cancer Res, 2014, 20(17): 4511 - 4519
- 19 Scalfani F. HER2 in high - risk rectal cancer patients treated in EXPERT - C, a randomized phase II trial of neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin (CAPOX) and chemoradiotherapy (CRT) with or without cetuximab[J]. Ann Oncol, 2013, 24(12): 3123 - 3128
- 20 Scalfani F. TP53 mutational status and cetuximab benefit in rectal cancer: 5 - year results of the EXPERT - C trial[J]. J Natl Cancer Inst, 2014, 106(7): 298 - 310

(收稿日期:2015-03-23)

(修回日期:2015-04-13)