

晚期肿瘤维持治疗疗效评判的研究进展

连洁, 杨宇

(哈尔滨医科大学附属第二医院, 黑龙江 哈尔滨 150081)

摘要:晚期肿瘤维持治疗即一线治疗得到临床获益病情稳定后,继续采用药物治疗达到改善生活质量、延缓肿瘤进展、提高存活率的目的。维持治疗的停药指征为疾病进展或出现不可耐受的不良反应。及时调整二线治疗方案以延长患者生存期的方式已经得到认可。因此,临床上迫切需要一种判断维持治疗疗效、确定更换二线治疗时机的预测指征。全文就影像学、肿瘤标志物、临床表现和分子检测等常见的疗效评价手段作一综述。

关键词:维持治疗;肿瘤进展;循环肿瘤细胞

中图分类号:R734.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2019)01-0059-04

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2019.01.B014

Research Progress on Efficacy Evaluation in Maintenance Treatment for Advanced Cancer Patients

LIAN Jie, YANG Yu

(Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150081, China)

Abstract: When the clinical benefit and stable condition are achieved for patients with advanced cancer, the purpose of maintenance treatment is to improve the quantity of life, to delay tumor progression, and to prolong the survival of patients. The terminal point of maintenance treatment is the progression of disease or intolerable adverse effects. It has been generally recognized that to early discover the progression and to adjust second-line therapeutic protocol can prolong the survival. So it is necessary to have indicators for evaluating the efficacy of maintenance treatment and the time of scheduling second-line chemotherapy. In this review, the commonly used evaluation means are discussed, including imaging, tumor markers, molecular detection and clinical features.

Subject words: maintenance treatment; tumor progression; circulation tumor cell

由于大多数晚期恶性肿瘤难以治愈的特点,临床上对肿瘤治疗的目标为改善生活质量、延缓肿瘤进展、提高生存时间。“维持治疗”理念的提出,正是契合了这样的诊疗现状和需要。2003年美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)指南中指出,一线诱导化疗方案不宜超过6个周期。6周期后继续使用该方案不但不能延长患者生存时间,反而易造成毒性积累以及生存质量的下降^[1]。因此,行一线治疗4~6周期后达到最大缓解疗效但仍不能行手术切除的患者,将进入维持治疗阶段,直至疾病出现复发及进展时行二线治疗。根据维持治疗前后所用药物是否相同,将维持治疗分为继续维持治疗和换药维持治疗。前者使用至少一种在

一线方案中使用过的药物进行维持治疗,后者换用另一种不包含在一线方案中的药物进行治疗。理想的维持治疗药物应具有单药有效、毒副作用小、使用方便等特点。如果能及时评价维持治疗疗效,就能针对患者选择最优治疗方案,以延长患者生存期。

1 维持治疗的新进展

使用单一化疗药物进行维持治疗的疗效已经得到专业人士的一致认可^[2]。近些年在靶向治疗及免疫治疗药物等方面有了新的进展。例如,贝伐单抗是一种血管内皮生长因子特异性抗体,Dranitsaris G等^[3]将使用贝伐单抗维持治疗的非小细胞肺癌患者与对照组相比,OS有显著性差异(23.1月 vs 10.3月)。西妥昔单抗通过竞争性阻断表皮生长因子(epidermal growth factor receptor, EGFR),抑制EGFR传导通路

通信作者:杨宇,主任医师,研究生导师,博士后;哈尔滨医科大学附属第二医院肿瘤内科,黑龙江省哈尔滨市南岗区学府路246号(150081),E-mail: yangy@medmail.com.cn

收稿日期:2017-08-14; **修回日期:**2017-09-11

发挥抗肿瘤的作用。COIN-B 试验研究入组了 169 例 KRAS 野生型晚期结直肠癌患者, 给予 mFOLFOX6 方案联合西妥昔单抗治疗 12 周后行西妥昔单抗维持治疗, 发现维持治疗组比观察组无失败生存期分别为 14.3 个月和 12.2 个月, 无进展生存期 (progression free survival, PFS) 分别为 5.8 个月和 3.1 个月, 总生存期 (overall survival, OS) 分别为 22.2 个月和 16.8 个月; 不良反应未见明显差异, 证实了西妥昔单抗用于维持治疗的安全性及有效性^[4]。化疗药物与靶向治疗联合用于维持治疗的案例也常有报道, Ma J 等^[5]利用西妥昔单抗联合卡培他滨治疗转移性结直肠癌, 并取得良好获益。肿瘤免疫治疗是近年研究热点, KEYNOTE024 试验中, 针对 PD-L1 表达超过 50% 非小细胞肺癌患者, Pembrolizumab 组与含铂化疗组的 PFS 分别为 10.3 个月及 6.0 个月, 且不良反应在可耐受范围内^[6]。尽管免疫治疗的应用如火如荼, 尚未有免疫治疗用于维持治疗的研究报道。

2 影像学检查

影像学是临床上判断肿瘤治疗疗效最常用的检测方法之一。1979 年, 研究者制定了世界卫生组织 (world health organization, WHO) 评价标准, 用以评价抗肿瘤治疗客观疗效。WHO 标准以治疗前后肿瘤的双径乘积将其客观疗效分为完全缓解 (complete remission, CR)、部分缓解 (partial remission, PR)、稳定 (stable disease, SD)、进展 (progressive disease, PD)。随着螺旋 CT、MRI、PET-CT、内镜等影像学检测手段的完善, 研究者分别于 2000 年及 2009 年提出了实体肿瘤评价标准 (response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)^[7] 及 RECIST1.1^[8]。在当今被广泛应用于临床的 RECIST1.1 中, 沿用了 WHO 评价标准中 CR、PR、SD、PD 名词, 但对其概念有了全新的解读。其中靶病灶中的评价标准包括 CR (所有目标病灶消失)、PR (基线病灶长径总和缩小 $\geq 30\%$)、PD (基线病灶长径总和增加 $\geq 20\%$ 或出现新病灶)、SD (基线病灶长径总和缩小但未达 PR 或有增加但未达 PD)。非靶病灶包括 CR (所有非目标病灶消失和肿瘤标志物水平正常)、SD (一个或多个非目标病灶和/或肿瘤标志物高于正常持续存在)、PD (出现一个或多个新病灶和/或存在非目标病

灶进展)^[8]。

维持治疗中疗效的评价大多使用影像学检查, 如正电子发射计算机断层扫描显像 (positron emission tomography-computer tomography, PET-CT)、计算机断层扫描 (computer tomography, CT)、磁共振显像 (magnetic resonance imaging, MRI)、超声等手段^[9,10]。对于影像学检测手段的选择, 有研究者进行了相关研究。Philippe Moreau 等选取了 134 例接受雷利度胺、硼替佐米及地塞米松 (RVD) 治疗, 伴或不伴自体干细胞移植的骨转移患者, 治疗后再行雷利度胺单药维持治疗。MRI 和 PET-CT 诊断阳性率分别为 95% 及 91%, 但是 MRI 无法成为 PFS 及 OS 的预测指标。而开始治疗前 PET-CT 检测骨转移的患者接受 3 个周期 RVD 治疗后, 32% 患者 PET-CT 检测正常, 这组患者中 PFS 显著性改善 (30 月 PFS: 78.7% vs 56.8%)。维持治疗开始前 PET-CT 检测正常的患者 PFS 及 OS 同样有所改善^[11]。因此, 该研究认为 MRI 和 PET-CT 在骨转移诊断上无明显差异, 但是 PET-CT 在评价预后方面效果更优。

3 肿瘤标志物

随着分子生物学及免疫学的不断发展, 血清肿瘤标志物在筛检、诊断、判断预后和疾病转归、评价疗效及随访等方面的临床价值日益受到人们关注。肿瘤标志物是指表达或表达水平与肿瘤相关的分子, 包括在癌症前期、早期以及转移中肿瘤组织诱发的生物活性物质以及因子、产生异常的酶、异位性蛋白和激素等。肿瘤标志物作为一种非侵袭性的检测手段, 在临床上常与影像学检查联合评价患者治疗疗效。例如研究者给予胰腺癌患者 S-1 联合吉西他滨治疗后, 再行放疗同步 S-1 维持治疗, 并通过每 4~6 周行 MRI 及糖类抗原 CA-199 (carbohydrate antigen 19-9, CA199) 检测判断疗效^[12]。动态监测肿瘤标志物在患者体内的水平, 可以很好地评价患者的治疗疗效及肿瘤进展。

4 临床表现

对于中晚期肿瘤患者, 尤其是维持治疗阶段而言, 肿瘤局部缩小或消除并不容易。而缓解治疗产生

的毒副作用及肿瘤压迫出现的症状,更为人们重视。同样,当临床症状加重时,临床医生需要考虑是否在维持治疗期间出现疾病进展。

4.1 生活质量评价

晚期肿瘤患者常因严重的不良反应以及较差的身体状态不能耐受化疗。对于需要长期带瘤生存的患者,保证其生存质量(quality of life、QOL)尤为重要。QOL评价被广泛应用于临床治疗决策、治疗效果评价、疾病严重程度评定等方面^[13]。

4.2 临床受益反应

对于影像学难以评价肿瘤变化的患者,临床受益反应(clinical benefit response、CBR)成为重要的评价指标。CBR包括体力状况即KPS评分(卡氏评分、Karnofsky评分)、疼痛以及体质量指标三个方面。KPS评分分为阳性改善、阴性改善和稳定三级。体力状况异常(KPS评分50~70分)的患者治疗后较基线改善 ≥ 20 分,并维持 ≥ 4 周定为阳性改善。根据疼痛程度及止痛药使用剂量的变化可判断肿瘤治疗的疗效。体质量指标为次要指标,排除水肿或体腔积液后,若患者体质量增加 $\geq 7\%$ 且维持4周以上定为阳性改善,其余则为阴性改善。以上三种指标中至少有一项阳性改善超过4周,且无阴性改善者,称为CBR整体改善;前两项为稳定,体质量为阳性改善者,也可称为CBR整体改善;三项指标中只要有一项为阴性,则称为CBR阴性改善^[14]。

维持治疗的目的之一是改善患者的生活质量,调整患者的营养状态,从而为后续治疗奠定基础。临床症状的加重在一定程度上判断维持治疗的耐药以及疾病进展。同时,临床症状可能受患者主观影响相对较大,且不能及时地反映肿瘤进展。

5 分子检测

影像学检查、肿瘤标志物检测及临床表现都可以判断维持治疗的疗效和反映肿瘤的进展。但是检测手段的不完善甚至临床表现的主观性都可能延缓发现肿瘤进展的时间。在这种情况下,是否会错误地判断维持治疗的终点,从而延误开始二线治疗的时机呢?鉴于及早终止维持治疗并开始二线治疗的重要性,研究者开始尝试其他检测肿瘤进展的方法,试图找出最先反映疾病进展的手段。近年来有人发现

循环肿瘤细胞(circulating tumor cell, CTC)比影像学检查更早发现化疗过程中疾病进展^[15]。

循环肿瘤细胞是指由实体瘤或转移灶脱落进入血液循环的肿瘤细胞,是肿瘤患者出现术后复发和远处转移的重要原因^[16]。相比于创伤较大的组织病理学检测,CTC作为液体活检以其创伤小、取材方便、可随时复查、灵敏度高等优点得到临床医生的青睐。其检测方法包括CellSearch^[17]、RT-PCR^[18]、CTC-Chip^[19]等。研究显示,观察患者治疗前及治疗过程中外周血CTC数目的变化,有助于评估肿瘤进展及药物治疗疗效。有研究者发现非转移性三阴性乳腺癌患者中,CTC大于2个/7.5ml血液的患者PFS和OS较CTC小于2个/7.5ml者短^[20]。研究发现,结直肠癌患者预后与CTC数量有关。CTC数量越多,患者5年生存率越低,预后越差^[21]。有研究者针对Her-2阴性的胃癌,制定了贝伐单抗、卡培他滨、奥沙利铂、多西他赛联合治疗6个周期后,再用卡培他滨联合贝伐单抗维持治疗的方案,结果显示,CTC阳性(CTC ≥ 2 个)患者PFS为7.9个月,阴性患者PFS为14.4个月;OS分别为10.2个月和21.5个月^[22]。另有研究者对IV期黑色素瘤使用生物化学治疗(BCT:顺铂、达卡巴嗪、长春新碱、干扰素、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子)及生物化学维持治疗(mBT:IL-2和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子),并应用CTC判断疗效^[23]。以上两个试验证实了使用CTC判断维持治疗疗效的可行性。

晚期肿瘤患者在接受规范维持治疗后可以得到一定的临床获益,及时发现维持治疗疾病进展并尽早更换二线治疗方案能够延长患者生存期。因此我们试图寻找一种更合适的手段来监测维持治疗疗效。临床上常用的评价肿瘤进展手段包括影像学检查、肿瘤标志物测定、患者临床表现以及分子学检测。患者往往对于影像学检查存在价格、副作用等方面的顾虑,肿瘤标志物和临床表现很难及时反映治疗进展,因此简单方便、优势明显的分子学检测日益受到临床医生的重视。基于CTC在判断化疗疗效、预测疾病进展等方面的优势,考虑利用CTC可以比其他检测方法更早、更准确地判断终止维持治疗并开始二线治疗的时机,这一点有待更多临床研究的证实。

参考文献:

- [1] Westeel V, Quoix E, Moro-Sibilot D, et al. Randomized study of maintenance vinorelbine in responders with advanced non-small-cell lung cancer [J]. Journal of the National Cancer Institute, 2005, 97(7): 499-506.
- [2] Shi Q, Hu S, Furnback WE, et al. The cost-effectiveness of a NSCLC patient assistance program for pemetrexed maintenance therapy in People's Republic of China [J]. Clinico Economics and Outcomes Research, 2017, 9: 99-106.
- [3] Dranitsaris G, Beegle B, Ravelo A, et al. Evaluating the impact of bevacizumab maintenance therapy on overall survival in advanced non-small-cell lung cancer [J]. Original Study, 2013, 14(2): 120-127.
- [4] Wasan H, Meade AM, Adams R, et al. Intermittent chemotherapy plus either intermittent or continuous cetuximab for first-line treatment of patients with KRAS wild-type advanced colorectal cancer (COIN-B): a randomised phase 2 trial [J]. Lancet Oncol, 2014, 15(6): 631-639.
- [5] Ma J, Yang QL, Ling Y. Rechallenge and maintenance therapy using cetuximab and chemotherapy administered to a patient with metastatic colorectal cancer [J]. BMC Cancer, 2017, 17(1): 132.
- [6] Reck M, Rodríguezabreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer [J]. N Engl J Med, 2016, 375(19): 1823-1833.
- [7] Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European organization for research and treatment of cancer, national cancer institute of the United States, national cancer institute of Canada [J]. Natl Cancer Inst, 2000, 92(3): 205-216.
- [8] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J. New response evaluation criteria in solid tumours; revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2): 228-247.
- [9] Hirano S, Naka G, Takeda Y. A prospective, multicenter phase II trial of low-dose erlotinib as maintenance treatment after platinum doublet chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer harboring EGFR mutation [J]. Chin Clin Oncol, 2016, 5(6): 77.
- [10] Yeh YS, Tsai HL, Huang CW, et al. Maintenance tegafur-uracil versus observation following an adjuvant oxaliplatin-based regimen in patients with stage III colon cancer after radical resection; study protocol for a randomized controlled trial [J]. Trials, 2017, 18(1): 191.
- [11] Moreau P, Attal M, Caillot D, et al. Prospective evaluation of magnetic resonance imaging and [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography at diagnosis and before maintenance therapy in symptomatic patients with multiple myeloma included in the IFM/DFCI 2009 trial: results of the IMAJEM study [J]. J Clin Oncol, 2017, JCO2017722975.
- [12] Ke QH, Zhou SQ, Yang JY, et al. S-1 plus gemcitabine chemotherapy followed by concurrent radiotherapy and maintenance therapy with S-1 for unresectable pancreatic cancer [J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(38): 13987-13992.
- [13] Grimm MO, Grünwald V. Health-related quality of life as a prognostic measure of clinical outcomes in renal cell carcinoma: a review of the checkmate 025 trial [J]. Oncol Ther, 2017, 5(1): 75-78.
- [14] Dong J. The efficacy evaluation criteria for targeted therapeutics in solid tumors: current status and prospective [J]. Org Chin J Cancer Biother, 2015, 22(4): 413-419. [董坚. 实体肿瘤靶向药物疗效评价标准的现状和展望 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2015, 22(4): 413-419.]
- [15] Silva VSE, Chinen LTD, Abdallah EA, et al. Early detection of poor outcome in patients with metastatic colorectal cancer: tumor kinetics evaluated by circulating tumor cells [J]. Oncotargets & Therapy, 2016, 9: 7503-7513.
- [16] Cheung KJ, Ewald AJ. A collective route to metastasis: seeding by tumor cell clusters [J]. Science, 2016, 352(6282): 167-169.
- [17] Frank C, Leon T. Detection and characterization of circulating tumor cells by the cellsearch approach [J]. Methods in Molecular, 2015, 1347: 263-278.
- [18] Guo M, Li X, Zhang S, et al. Real-time quantitative RT-PCR detection of circulating tumor cells from breast cancer patients [J]. Int J Oncol, 2015, 46(1): 281-289.
- [19] Chen J, Li J, Sun Y. Microfluidic approaches for cancer cell detection, characterization, and separation [J]. Lab Chip, 2012, 12(10): 1753-1767.
- [20] Karhade M, Hall C, Mishra P, et al. Circulating tumor cells in non-metastatic triple-negative breast cancer [J]. Breast Cancer Res Treat, 2014, 147(2): 325-333.
- [21] Mehrotra P, Mehrotra A, Suryawanshi R. Meta-analysis shows that detection of circulating tumor cells indicates poor prognosis in patients with colorectal cancer [J]. Gastroenterology, 2010, 138(5): 1714-1726.
- [22] Meulendijks D, de Groot JW, Los M. Bevacizumab combined with docetaxel, oxaliplatin, and capecitabine, followed by maintenance with capecitabine and bevacizumab, as first-line treatment of patients with advanced HER2-negative gastric cancer: a multicenter phase 2 study [J]. Cancer, 2016, 122(9): 1434-1443.
- [23] Koyanagi, Kazuo, O'Day, Steven J, et al. Serial monitoring of circulating tumor cells predicts outcome of induction biochemotherapy plus maintenance biotherapy for metastatic melanoma [J]. Clin Cancer Res, 2010, 16(8): 2402-2408.