

# 胆系肿瘤化疗及其分子靶向治疗

刘妍 刘巍

**【摘要】** 胆系肿瘤是一种起源于胆管上皮的恶性肿瘤。多数患者发病时已达局部晚期或已发生远处转移。尽管系统化疗方案层出不穷,但是无法行手术切除的患者预后极差。吉西他滨与顺铂联合方案化疗可显著延长患者的生存期,是目前局部晚期或转移性胆系肿瘤化疗的标准方案。应用分子靶向药物治疗进展期胆系肿瘤是临床研究的新趋势。

**【关键词】** 胆道肿瘤; 靶向治疗

**Chemotherapies and molecularly targeted therapies in biliary tract cancers** LIU Yan, LIU Wei. Department of Medical Oncology, Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China

**【Abstract】** Biliary tract cancer (BTC) is a malignant tumor which originates from biliary epithelia. Most patients with BTC present locally advanced stage or distant metastasis. Although the standard systemic chemotherapy approaches are emerging, the prognosis remains poor. Combination of gemcitabine and cisplatin can significantly prolong survival for patients, which is the standard treatment for locally advanced or metastatic BTC. Application of molecularly targeted therapies in advanced BTC is the new trend of clinical research.

**【Key words】** Biliary tract neoplasms; Targeted therapy

胆系肿瘤(biliary tract neoplasms, BTC)是一种起源于胆管上皮的恶性肿瘤。根据肿瘤生长的位置,将其分为肝内胆管癌和肝外胆管癌。目前手术切除仍是惟一可能治愈胆系肿瘤的手段,但是大多数患者在发病时均为局部晚期或已发生远处转移,无法完全切除肿瘤。而且即使经过手术治疗,术后复发率也很高。虽然治疗胆系肿瘤的标准化疗方案不断改进,但是晚期无法手术的胆管癌患者预后极差,中位生存期不足 1 年。吉西他滨联合顺铂是目前公认的治疗晚期不可手术胆系肿瘤的标准方案。国内外研究者正在探索有关胆系肿瘤治疗的分子靶向治疗药物,最近一些临床试验得到了令人可喜的结果。

## 1 胆系肿瘤化疗

有关吉西他滨、顺铂、奥沙利铂、5-FU 及卡培他滨等化疗药物的Ⅱ、Ⅲ期临床试验证实,局部晚期及转移性胆管癌的主要治疗方式为化疗。一项近期发表的Ⅲ期临床试验确立了吉西他滨联合顺铂治疗局部晚期或转移性胆管癌的国际标准地位。在这项入组 410 例胆管癌和胆囊癌患者的Ⅲ期随机临床试验(ABC-02)中<sup>[1]</sup>,与单独应用吉西他滨化疗相比,吉西

他滨联合应用顺铂可使患者无进展生存期及总生存期显著获益,中位生存期分别为 11.7 个月和 8.1 个月( $P < 0.001$ );中位无进展生存期分别为 8.0 个月和 5.0 个月( $P < 0.001$ ),同时联合用药组对肿瘤的控制率显著高于单药治疗组。然而,吉西他滨联合顺铂化疗是否有益于肝门胆管癌患者仍需进一步的临床试验证实。

随着近期一些Ⅱ期临床试验结果的公布,替吉奥(S-1)的优势逐渐显现。研究显示,S-1 单药治疗胆系肿瘤的中位生存期与应用单药吉西他滨化疗相等,均为 8~9 个月<sup>[2]</sup>。另一项旨在评估吉西他滨联合 S-1 治疗胆系肿瘤的安全性和有效性的临床试验结果表明,接受吉西他滨联合 S-1 化疗的患者与应用吉西他滨+顺铂(GP)方案化疗患者的中位生存期相同。同样这些结果证明了这一方案与 GP 方案有相当的抗肿瘤作用,并未增加化疗不良反应<sup>[3]</sup>。但还需进一步行大规模Ⅲ期临床试验,证实 GP 方案和吉西他滨联合卡培他滨哪一种方案可使胆管癌患者更明显获益。

## 2 胆系肿瘤的分子靶向治疗

有关胆系肿瘤分子靶向治疗的研究远远落后于其他肿瘤类型。目前只有少量Ⅱ、Ⅲ期临床试验得到了几类分子靶向药物治疗局部晚期和转移性胆管癌及胆囊癌患者的疗效及安全性的资料。这些临床试

验的给药方式为单用分子靶向药物,或是两种靶向药物联合,亦或是分子靶向药物联合化疗。

## 2.1 表皮生长因子受体阻滞剂

越来越多的证据表明,作用于表皮生长因子受体(EGFR)的分子靶向药物是治疗胆管癌非常有潜力的方法之一。在胆管癌动物模型中研究人员发现了EGFR基因的扩增与突变,同时证实了通过抑制EGFR的表达可调节胆管癌细胞的生长<sup>[4,5]</sup>。目前,小分子激酶阻滞剂和EGFR封闭抗体均在胆管癌患者中进行了验证。一项入组42例胆管癌患者的Ⅱ期临床试验的患者均接受了单药厄洛替尼的治疗<sup>[4]</sup>,其中57%的患者曾接受一线化疗。结果显示,患者6个月无进展生存率为17%,3例患者达部分缓解(PR)。该试验并未对患者EGFR基因突变状态进行检测,故不能确定疗效与EGFR突变之间的关系。一项入组268例晚期胆管癌患者的Ⅲ期临床试验对比了吉西他滨+奥沙利铂方案(GEMOX)联合或不联合厄洛替尼的疗效。133例被随机分配到化疗组,135例被随机分配到化疗联合分子靶向药物治疗组。GEMOX方案化疗组的中位无进展生存期为4.2个月,而联合厄洛替尼治疗组为5.8个月。接受GEMOX方案联合厄洛替尼方案治疗的患者无进展生存期显著优于单用GEMOX方案组,但两组的中位总生存期并无显著差别<sup>[5]</sup>。

拉帕替尼一种小分子4-苯胺基喹唑啉类受体酪氨酸激酶抑制剂,抑制ErbB1和ErbB2。一项入组了17例胆管癌患者的Ⅱ期临床试验对其疗效进行了观察<sup>[6]</sup>。虽然5例患者病情稳定(SD),无进展生存期和总生存期分别为1.8个月和5.2个月,但拉帕替尼并未显示出明显的抗肿瘤效果。

通过总结一系列回顾性研究和少量Ⅱ期临床试验,获得了一些西妥昔单抗治疗胆管癌的临床应用经验。在一项小样本的试验中,接受单药西妥昔单抗治疗的5例患者4例通过影像学检查可见病情明显缓解<sup>[7]</sup>。Paule等<sup>[8]</sup>介绍了用西妥昔单抗治疗应用GEMOX为基础的化疗失败的晚期肝内胆管癌的早期经验。9例接受治疗的患者1例达完全缓解、1例PR、1例SD。Gruenberger等<sup>[9]</sup>报道了一线以GEMOX方案联合西妥昔单抗治疗胆管癌的无对照Ⅱ期临床试验的最终结果,该试验入组30例胆管癌患者,治疗缓解率达63%,其中3例患者达完全缓解。中位无进展生存期为8.3个月,中位总生存期为12.7个月。入组患者中有3例K-ras基因突变,根据治疗结果K-ras基因状态对治疗效果并无明显的影响。另一项Ⅱ期随机临床试验评估了胆管癌初始化疗患者接受

GEMOX方案联合西妥昔单抗治疗的疗效。试验入组101例胆管癌患者,按照肿瘤分期、肿瘤位置及先期治疗等分层后被随机分为2组。一组接受GEMOX方案治疗,4个月无进展生存率为44%。另一组接受GEMOX方案联合西妥昔单抗治疗,4个月无进展生存率为61%。除联合西妥昔单抗治疗组皮疹发生率较高外,两组患者的化疗毒性大体相同。

目前一项旨在验证GEMOX方案联合帕妥珠单抗治疗K-ras或B-raf野生型胆管癌的多中心临床试验正在进行中。

## 2.2 抗血管生成因子

许多抗血管生成类的分子靶向治疗药物(如索拉非尼、舒尼替尼、贝伐珠单抗)正在进行研究,其中一些已应用于临床。大多数此类药物是通过调控VEGF信号传导通路发挥作用,或是调节配体或受体水平,或是封闭抗体及小分子阻滞剂来阻断信号传导。一项Ⅱ期临床试验验证了改良吉西他滨+顺铂方案联合贝伐珠单抗治疗晚期胆管癌的安全性和有效性<sup>[10]</sup>。35例入组患者中14例达PR,10例SD,中位生存期为12.7个月,中位无进展生存期为7.0个月。大多数患者可耐受化疗,3、4级毒性与预期相同。由于试验设计、病例选择及化疗方案的偏倚,尽管试验结果令人兴奋,但是贝伐珠单抗在试验中发挥的作用需进一步证实。

索拉非尼是一种口服的多种激酶阻滞剂。有两项Ⅱ期临床试验评估了索拉非尼治疗胆系肿瘤的作用。一项单药索拉非尼治疗进展期胆管癌患者的临床试验入组46例患者,其中25例曾接受化疗<sup>[11]</sup>。结果1例达PR,中位无进展生存期及中位总生存期分别为2.3个月和4.4个月。用药期间最常见的不良反应为皮疹和乏力,22%的患者因毒性减量治疗。另一项入组36例接受索拉非尼初始治疗的胆管癌患者的临床试验结果显示<sup>[12]</sup>,治疗缓解率为39%,无进展生存期为3个月,总生存期为9个月。尽管索拉非尼单药疗效有限,但目前索拉非尼与多种化疗方案联合(如吉西他滨+顺铂,GEMOX、吉西他滨+卡培他滨等)的疗效正在研究中。

## 2.3 有丝分裂原活化蛋白激酶阻滞剂

Selumetinib(AZD6244)是一种有丝分裂原活化蛋白激酶1(MEK1)及MEK2的非竞争性阻滞剂,目前正处于临床研究中。一项入组29例晚期胆管癌患者的临床试验检验了Selumetinib治疗的疗效<sup>[13]</sup>。3例患者客观缓解,17例患者SD,其中14例患者维持SD时间大于16周,中位无进展生存期及中位总生存期分别为3.7个月和9.8个月。目前此类药物

先期试验结果是可喜的,其他类型 MEK 阻滞剂将陆续开始临床试验。

## 2.4 分子靶向药物联合治疗

联合应用阻滞不同肿瘤生长与生存相关的信号传导通路的分子靶向治疗药物已成为肿瘤治疗的重要手段。联合用药的主要原则为,使用作用机制不同的药物、联合应用的药物无叠加毒性及二者恰当的药代动力学机制。一项入组 58 例晚期胆管癌及胆囊癌患者的 II 期临床试验检验了贝伐珠单抗联合厄洛替尼一线治疗的疗效<sup>[14]</sup>。在 49 例可评估的患者中 6 例达 PR, 25 例维持 SD。最常见的 3 级毒性为皮疹, 4 例患者出现 4 级毒性反应。总体中位生存期为 9.9 个月,无进展生存期为 4.4 个月。尽管这一 II 期临床试验结果令人兴奋,但此治疗方案应用于胆管癌的治疗仍需进一步探索。

## 3 结语

人类胆系肿瘤是一系列根据肿瘤起源解剖学位置及肿瘤潜在遗传学分类不同的疾病的组合。这一遗传学特性可通过肿瘤不同的临床表现及对治疗反应的不同体现出来<sup>[15]</sup>。吉西他滨联合顺铂方案治疗胆管癌的标准化为分子靶向药物与化疗联合提供了基础。虽然目前应用分子靶向药物治疗胆管癌的临床试验数量较少,但是与 EGFR、MEK 及抗血管生成类药物相关的试验均取得令人满意的结果。对胆管癌细胞遗传学标志物的研究是今后胆管癌治疗的研究方向之一。

## 参 考 文 献

- [1] Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med*, 2010, 362(14):1273-1281.
- [2] Sasaki T, Isayama H, Yashima Y, et al. S-1 monotherapy in patients with advanced biliary tract cancer. *Oncology*, 2009, 77(1):71-74.
- [3] Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med*, 2010, 362(14):1273-1281.
- [4] Philip PA, Mahoney MR, Allmer C, et al. Phase II study of erlotinib in patients with advanced biliary cancer. *J Clin Oncol*, 2006, 24(19):3069-3074.
- [5] Lee J, Park SH, Chang HM, et al. Gemcitabine and oxaliplatin with or without erlotinib in advanced biliary-tract cancer: a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol*, 2012, 13(2):181-188.
- [6] Ramanathan RK, Belani CP, Singh DA, et al. A phase II study of lapatinib in patients with advanced biliary tree and hepatocellular cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2009, 64(4):777-783.
- [7] Chang PY, Cheng MF, Lee HS, et al. Preliminary experience of cetuximab in the treatment of advanced-stage biliary tract cancer. *Onkologie*, 2010, 33(1-2):45-47.
- [8] Paule B, Herelle MO, Rage E, et al. Cetuximab plus gemcitabine-oxaliplatin (GEMOX) in patients with refractory advanced intrahepatic cholangiocarcinomas. *Oncology*, 2007, 72(1-2):105-110.
- [9] Gruenberger B, Schueller J, Heubrandtner U, et al. Cetuximab, gemcitabine, and oxaliplatin in patients with unresectable advanced or metastatic biliary tract cancer: a phase 2 study. *Lancet Oncol*, 2010, 11(12):1142-1148.
- [10] Zhu AX, Meyerhardt JA, Blaszkowsky LS, et al. Efficacy and safety of gemcitabine, oxaliplatin, and bevacizumab in advanced biliary-tract cancers and correlation of changes in 18-fluorodeoxyglucose PET with clinical outcome: a phase 2 study. *Lancet Oncol*, 2010, 11(1):48-54.
- [11] Bengala C, Bertolini F, Malavasi N, et al. Sorafenib in patients with advanced biliary tract carcinoma: a phase II trial. *Br J Cancer*, 2010, 102(1):68-72.
- [12] El-Khoueiry AB, Rankin CJ, Ben-Josef E, et al. SWOG 0514: a phase II study of sorafenib in patients with unresectable or metastatic gallbladder carcinoma and cholangiocarcinoma. *Invest New Drugs*, 2012, 30(4):1646-1651.
- [13] Bekaii-Saab T, Phelps MA, Li X, et al. Multi-institutional phase II study of selumetinib in patients with metastatic biliary cancers. *J Clin Oncol*, 2011, 29(17):2357-2363.
- [14] Lubner SJ, Mahoney MR, Kolesar JL, et al. Report of a multicenter phase II trial testing a combination of biweekly bevacizumab and daily erlotinib in patients with unresectable biliary cancer: a phase II consortium study. *J Clin Oncol*, 2010, 28(21):3491-3497.
- [15] Eckel F, Schmid RM. Chemotherapy in advanced biliary tract carcinoma: a pooled analysis of clinical trials. *Br J Cancer*, 2007, 96(6):896-902.

(收稿日期:2012-08-15 修回日期:2012-10-26)