

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.01.029

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2015.01.029>

食管癌放疗敏感性与个体化治疗

祝鸿程, 葛小林, 杨跃骅, 陈晓晨, 张皓, 杨艳, 杨曦, 秦臻 综述 陈佳艳, 孙新臣 审校

(南京医科大学第一附属医院放疗科, 南京 210029)

[摘要] 放射治疗是目前食管癌主要的、有效的、安全的治疗手段, 是食管癌综合治疗的重要手段之一。然而多项研究表明局部控制失败仍然是治疗失败的首要原因。因此, 提高食管癌细胞放射敏感性是治疗的关键。放射增敏剂可有效提高肿瘤细胞的放射敏感性, 一直是放射肿瘤治疗学中的一个研究热点。使用放射增敏剂是改善相当一部分患者不能够耐受同期放化疗的不良反应这一现状, 提高放疗效果。本文从凋亡、乏氧、血管生成三个角度介绍食管癌放疗增敏的转化医学及临床研究, 力求为食管癌综合治疗提供新思路。针对不同靶点通过不同药物增加其敏感性是未来食管癌个体化医疗的发展方向。

[关键词] 食管癌; 放疗敏感性; 个体化治疗; 放射治疗

Radio-sensitivity and individualized radiation therapy in esophageal cancer

ZHU Hongcheng, GE Xiaolin, YANG Yuehua, CHEN Xiaochen, ZHANG Hao, YANG Yan, YANG Xi,
QIN Qin, CHEN Jiayan, SUN Xinchun*(Department of Radiation Oncology, First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China)*

Abstract Radiation therapy is an effective, safe, and common method in treating esophageal cancer, and one of the major approaches in a multi-disciplinary team. However, failure of local control is the primary cause of treatment failure. Therefore, increasing radio-sensitivity is the key point. Radio-sensitizer can improve radio-sensitivity of tumor cells effectively and attract attention in radiation oncology research. With the companion of proper radio-sensitizer, patients can not only show the more excellent sensitivity to chemo-radiotherapy but also tolerate side effects in the traditional dose. This manuscript focuses on translational and clinical research of esophageal cancer, in the perspective of hypoxia, angiogenesis, and apoptosis, and strives to provide new ideas for comprehensive treatment of esophageal cancer. It is direction of future to develop new drugs targeting novel molecules in cancer cells, which is also important in individualized medicine.

Keywords radiosensitivity; esophageal cancer; hypoxia; angiogenesis; apoptosis

收稿日期 (Date of reception): 2014-08-25

通信作者 (Corresponding author): 孙新臣, Email: sunxinchun2012@163.com; 陈佳艳, Email: chenjiayan2008@126.com

基金项目 (Foundation item): 江苏省一级学科重点学科“特种医学”基金; 江苏省高等学校优势学科项目基金; 国家自然科学基金; 江苏省2014年度普通高校研究生科研创新计划项目。This work was supported by the Key Academic Discipline of Jiangsu Province “Medical Aspects of Specific Environments”; Priority Academic Program Development of Jiangsu Higher Education Institutions (PAPD) (JX10231801); Natural Science Foundation of China (81272504, 81472809); Research and Innovation Project for College Graduates of Jiangsu Province (KYLX_0955), P.R. China.

食管癌发病率目前占全球所有恶性肿瘤的第九位, 发展中国家发病率尤高。我国是食管癌高发国家, 流行病学调查显示, 食管癌死亡率占我国所有恶性肿瘤的第四位, 鳞癌是我国食管癌的主要病理类型。食管癌发现时分期通常比较晚, 5年生存率较低^[1]。放射治疗是目前食管癌主要的、有效的、安全的治疗手段^[2]。食管癌放射治疗的适应症有: 1) 早期或病期能手术而因为内科疾病不能手术或不愿手术者; 2) 局部晚期患者可先行放射治疗, 使肿瘤降期, 获手术机会; 3) 对失去手术机会者行根治性或姑息性同步放化疗; 4) 术后放射治疗等。然而多项临床研究表明局部控制失败仍然是治疗失败的首要原因。因此, 提高食管癌细胞放射敏感性从而达到增加局部控制的目的, 是食管癌治疗的关键。

放射增敏剂是一类经过化学合成或天然提取的药物制剂, 可有效提高肿瘤细胞的放射敏感性, 促进射线对肿瘤细胞的杀伤作用, 故一直是放射肿瘤治疗学中的一个研究热点^[3]。有关研究显示, 在欧美国家, 同步放化疗已成为无法手术的局限性食管癌的标准治疗模式, 在我国, 医疗工作者根据我国国情, 也一直在探索最佳的治疗方法。但在实际临床治疗中, 有相当一部分患者不能够耐受同期放化疗相关的不良反应。使用放射增敏剂是改善这一现状, 提高放疗效果的有效方法之一^[4]。有关放射增敏剂的前期研究较多, 但在食管癌放射治疗领域的临床阶段研究数目偏少, 且质量不高。因此, 现有的研究结果对于临床的指导作用有限。本文从乏氧、血管生成、凋亡三个角度介绍食管癌放疗增敏的转化医学及临床研究, 力求为食管癌综合治疗提供新思路。

1 肿瘤乏氧

1909年, Gottwald Schwarz首次发现了一种放射生物现象, 试验显示镭敷料器放在动物前臂上产生了皮肤放射反应, 但如果把镭敷料器紧压皮肤使局部血流减少的话, 则皮肤放射反应可以减轻, 但当时人们并不知道这一现象是由于组织乏氧所致。1910年, Muller发现在应用热疗法增加局部组织血流时, 局部组织(氧合充分)更易受辐射损害。20世纪50年代初, Gray提出乏氧是放射抗拒的主要原因。1951年, Read的研究证实分子氧通过放射化学机理的方式能够使细胞增敏。乏氧细胞主要存在于肿瘤组织中。乏氧细胞的存在主要有以下两个原因: 慢性乏氧: 由于肿瘤细胞离开

血管较远, 而氧的扩散距离有限, 因而离开血管较远的肿瘤不能得到充足的营养物质和氧供应, 导致这部分肿瘤细胞内的氧含量下降而形成乏氧状态。急性乏氧: 由于肿瘤内血管痉挛或细胞阻塞而导致血管周围的肿瘤细胞处于乏氧状态^[5]。

根据氧固定学说: 对大多数细胞来讲, 单次剂量照射后, 氧增强比(oxygen Enhancement Ratio, OER)值为2.5~3.0。即杀灭乏氧细胞所需放射剂量是杀灭有氧细胞的2.5~3倍。在分次照射时, OER会相应地降低, 即分次照射可以有助于乏氧细胞的敏感性提高, 原因在于分次照射间隙会出现肿瘤组织细胞的再氧合, 部分乏氧细胞会转化成富氧细胞。现有治疗消除放射治疗中乏氧干扰的手段有: 1) 提高血管内氧含量, 包括高压氧治疗、常压吸氧/吸入Carbogen(95% O₂, 5% CO₂)、使用烟碱、输血, 使用红细胞生成素等方法; 2) 通过乏氧增敏剂(如硝基咪唑类物质)增强放射后化学反应中的作用; 3) 杀伤乏氧细胞, 如通过乏氧细胞毒素或热疗等方法; 4) 降低OER, 如通过高LET(质子、重离子等)射线放疗。

在所有乏氧相关因素中, HIF-1是肿瘤乏氧的重要机制之一。乏氧诱导因子HIF-1(hypoxia inducible factor-1), 是由HIF-1 α 和HIF-1 β 亚单位组成的杂合二聚体, 对氧的依赖性很强, 在调节氧平衡时起主要作用, 与肿瘤生长和转移、血管生成等密切相关。乏氧细胞能够增加肿瘤组织的放射抗拒性, HIF-1表达增加时, 能够促使细胞内的血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)表达增多, 从而使肿瘤血管再生, 使处于S期的细胞再氧合, 引起DNA的复制, 从而使肿瘤的放疗抗拒性增加, 促进肿瘤的侵袭及转移。同时, HIF-1是凋亡抑制因子, 通过上调Bcl-2从而抑制肿瘤细胞凋亡, 在乏氧状态下, HIF-1还可以选择性地使p53突变的肿瘤细胞凋亡受阻^[6]。

我们通过前期研究乏氧探针发现, 裸鼠移植食管癌瘤内存在着乏氧区域。日本学者通过对25例接受同步放化疗的食管癌患者肿瘤组织进行免疫组化, 将患者分为HIF-1 α 高表达组($n=11$)和低表达组($n=14$), 发现HIF-1 α 的高表达与患者局部控制降低相关(42.7% vs 72.5%)。前期荟萃分析也表明HIF-1 α 基因多态性1772 C/T、1790 G/A与肿瘤的发生密切相关^[7]。

众多天然药物在体内外实验中被发现对乏氧细胞有一定增敏效果, 如: 盐酸小檗碱、 β -榄香烯、RG3、和厚朴酚等^[8]。多项研究表明天然药物或小分子化合物通过HIF-1/VEGF途径改善肿瘤乏

氧微环境而提高放疗敏感性,是提高食管癌放射治疗敏感性潜在的并且经济、高效、可行的方法。

2 血管生成

肿瘤微血管状态影响食管癌放疗敏感性。根据浸润程度的不同,食管癌可以分为浸润性食管癌和局限性食管癌。日本一项研究表明病理证实的浸润性食管癌预后显著差于局限性食管癌。同时,浸润性食管癌微血管密度高于局限性食管癌,且VEGF与微血管密度呈负相关^[9]。因此推测肿瘤微血管状态影响食管癌影响放疗预后,在食管癌综合治疗中抗血管生成治疗可否联合放疗?另一项德国的研究指出:VEGF表达与三期食管癌放化疗预后相关;VEGF/VEGFR表达与食管癌放化疗总生存相关;VEGF/VEGFR表达与食管癌放化疗局控率相关^[10]。这些研究均揭示VEGF、VEGFR在食管癌放化疗预后中的预测作用,同时,也提示了VEGF可能是食管癌治疗的靶点。

近年来食管癌抗血管生成治疗显示出良好的前景,在这样的背景下,国际上先后进行了多项食管癌抗血管生成治疗的II期临床研究。然而遗憾的是,多数研究并没有为食管癌抗血管生存治疗和放疗的联用带来进一步证据。例如,食管癌新辅助放化疗联用贝伐珠单抗/厄洛替尼未显示优势:该项研究发现新辅助放化疗联合贝伐珠单抗/厄洛替尼较对照组未显示生存获益,术后病理缓解率未获得提高,但药物相关毒性明显^[11-12]。尽管如此,我们通过进一步分析发现,这部分研究样本量较小,且以欧美国家高发的食管腺癌、胃食管交界癌为主。在基础研究不断深入的情况下,抗血管生成治疗能不能为我国高发的食管鳞癌带来临床获益仍值得探索。

人重组内皮抑素(恩度)是我国自主研发的抗肿瘤血管生成一类新药。我们通过回顾性研究发现食管癌放疗联合恩度疗效满意:一项对II-IV期食管癌32例病例的研究提示在治疗方案为根治性同步放化疗(多西紫杉醇+顺铂+IMRT)联用或不联用恩度的情况下,评价指标:完全缓解(complete response, CR)/部分缓解(partial response, CR)/疾病稳定(stable disease, SD)/疾病进展(progressive disease, SD)/总生存(Overall survival, OS)/无进展生存(progression free survival, PFS)/毒性反应(toxicity)等显示食管癌放化疗联用恩度局控和生存良好,食管癌放化疗联用恩度毒副作用不明显。这样的结果需要更大样本的前瞻性研究进行验证。

目前食管癌抗血管生成治疗还缺乏强有力的循证医学证据,但是随着基础研究不断深入,食管鳞癌抗血管生存治疗的临床研究终将逐渐崭露头角,我们相信抗血管生成治疗是食管癌治疗的重要方法之一,与放疗联合存在潜在优势。现在已经有部分基础和临床研究支持这样的结果并且展示良好的发展前景。

3 凋亡途径

凋亡抵抗是肿瘤的重要特征。电离辐射通过线粒体和死亡受体途径激活caspase家族,继而诱导细胞凋亡。凋亡逃避是肿瘤细胞的重要特征,也是肿瘤放化疗抵抗的重要原因。肿瘤细胞凋亡失调的主要机制有:TP53突变、Bcl-2家族蛋白表达增加及TNF受体家族突变等^[13]。

IAPs是重要的抑凋亡蛋白。凋亡抑制蛋白(IAPs)包括XIAP, c-IAP1, c-IAP2, survivin, livin等;这是一类高度保守的抗凋亡基因家族表达产物,可同时阻断线粒体和死亡受体通路。IAPs在多种恶性肿瘤发生发展中发挥重要作用,其高表达与肿瘤细胞凋亡抵抗密切相关。多项研究表明IAPs在食管癌组织过表达,且与患者预后和化疗抵抗有关。生存曲线示IAP成员survivin高表达患者中位生存期显著低于低表达者,单因素分析示survivin表达水平是食管癌患者生存预后因素之一^[14-15]。

LCL161是Novartis最新研发的小分子IAP靶向抑制剂。通过与IAPs直接结合,拮抗IAPs对Caspases的抑制作用,并启动c-IAP1/2的降解。临床前期实验表明:LCL161作为单药或与化疗药物配伍均表现出显著的抗肿瘤活性。通过实验研究表明:LCL161单药对食管癌细胞(Eca109, TE13, KYSE150)增殖能力均无明显抑制(IC₅₀>100 μM);克隆形成实验表明LCL161显著增加食管癌细胞放射敏感性;LCL161减弱放射诱导的DNA双链断裂损伤修复;LCL161增加放射诱导的食管癌细胞凋亡;LCL161不增加放射诱导的成纤维细胞NIH3T3凋亡;Caspase抑制剂zVAD阻断LCL161的促凋亡作用;LCL161降解c-IAP1,对XIAP、c-IAP2表达无影响;LCL161同时通过线粒体及死亡受体途径促进放射诱导的凋亡^[16]。因此我们认为LCL161显著增加食管癌细胞的放射敏感性,且可以推断其在食管癌细胞株的放射增敏作用可能主要通过降解cIAP1继而激活内在和外在凋亡通路实现。然而这样的结果还需要进行相关后续的研究证实才能步入临床实践。

4 结语

食管癌是我国常见的恶性肿瘤之一, 最新的流行病学调查表明世界上新发食管癌超过50%来自中国。手术治疗是食管癌治疗的首选, 然而由于易发生局部扩散和远处转移, 食管癌临床诊断时已多为中晚期, 失去了手术治疗的最佳时机, 且鉴于食管癌的特殊解剖位置和功能, 维持食管的通畅是提高生活质量和减少经济负担的重要条件, 因此, 放疗治疗是食管癌治疗的重要手段^[17]。尽管当前的放疗技术有了很大的发展, 但中晚期食管癌的放疗效果仍不理想, 局部复发是食管癌治疗失败的主要原因, 提示放疗增敏在食管的个体化放射治疗中将发挥重要作用^[18]。通过改变肿瘤组织缺氧微环境、抗肿瘤血管生成以及逆转肿瘤细胞放疗抵抗等途径提高食管癌放疗敏感性, 进一步认识其放疗抵抗机制是当前要解决的首要问题。针对不同靶点通过不同药物增加其敏感性是未来食管癌个体化医疗的发展方向。

参考文献

1. Wang JB, Fan JH, Liang H, et al. Attributable causes of esophageal cancer incidence and mortality in China[J]. PLoS One, 2012, 7(8): e42281.
2. D'Journo XB, Thomas PA. Current management of esophageal cancer[J]. J Thorac Dis, 2014, 6 Suppl 2: S253-64.
3. Zhong NQ, Wang MJ. Highlights in applications of nanotechnology in radiation research[J]. Chin J Cancer Res, 2013, 25(5): 613-614.
4. Yu H. Typical cell signaling response to ionizing radiation: DNA damage and extranuclear damage[J]. Chin J Cancer Res, 2012, 24(2): 83-89.
5. Jordan BF, Sonveaux P. Targeting tumor perfusion and oxygenation to improve the outcome of anticancer therapy[J]. Front Pharmacol, 2012, 3: 94.
6. Yang X, Zhang C, Zhu HC, et al. HIF-1 α P582S and A588T polymorphisms and digestive system cancer risk-a meta-analysis[J]. Tumour Biol, 2014, 35(3): 2825-2830.
7. Yang X, Zhu HC, Zhang C, et al. HIF-1 α 1772 C/T and 1790 G/A polymorphisms are significantly associated with higher cancer risk: an updated meta-analysis from 34 case-control studies[J]. PLoS One, 2013, 8(11): e80396.
8. Zhu H, Yang X, Liu J, et al. Melittin radiosensitizes esophageal squamous cell carcinoma with induction of apoptosis in vitro and in

vivo[J]. Tumour Biol, 2014, 35(9): 8699-8705.

9. Nomiya T, Nemoto K, Miyachi H, et al. Relationships between radiosensitivity and microvascular density in esophageal carcinoma: significance of hypoxic fraction[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004, 58(2): 589-596.
10. Rades D, Golke H, Schild SE, et al. Impact of VEGF and VEGF receptor 1 (FLT1) expression on the prognosis of stage III esophageal cancer patients after radiochemotherapy[J]. Strahlenther Onkol, 2008, 184(8): 416-420.
11. Norguet E, Dahan L, Seitz JF. Targetting esophageal and gastric cancers with monoclonal antibodies[J]. Curr Top Med Chem, 2012, 12(15): 1678-1682.
12. Bendell JC, Meluch A, Peyton J, et al. A phase II trial of preoperative concurrent chemotherapy/radiation therapy plus bevacizumab/erlotinib in the treatment of localized esophageal cancer[J]. Clin Adv Hematol Oncol, 2012, 10(7): 430-437.
13. Nemoto T, Kitagawa M, Hasegawa M, et al. Expression of IAP family proteins in esophageal cancer[J]. Exp Mol Pathol, 2004, 76(3): 253-259.
14. Zhou S, Ye W, Shao Q, et al. Prognostic significance of XIAP and NF- κ B expression in esophageal carcinoma with postoperative radiotherapy[J]. World J Surg Oncol, 2013, 11: 288.
15. Zhang S, Ding F, Luo A, et al. XIAP is highly expressed in esophageal cancer and its downregulation by RNAi sensitizes esophageal carcinoma cell lines to chemotherapeutics[J]. Cancer Biol Ther, 2007, 6(6): 973-980.
16. Qin Q, Zuo Y, Yang X, et al. Smac mimetic compound LCL161 sensitizes esophageal carcinoma cells to radiotherapy by inhibiting the expression of inhibitor of apoptosis protein[J]. Tumour Biol, 2014, 35(3): 2565-2574.
17. Lloyd S, Chang BW. Current strategies in chemoradiation for esophageal cancer[J]. J Gastrointest Oncol, 2014, 5(3): 156-165.
18. Koelzer VH, Langer R, Zlobec I, et al. Tumor budding in upper gastrointestinal carcinomas[J]. Front Oncol, 2014, 4: 216.

本文引用: 祝鸿程, 葛小林, 杨跃骅, 陈晓晨, 张皓, 杨艳, 杨曦, 秦喙, 陈佳艳, 孙新臣. 食管癌放疗敏感性与个体化治疗[J]. 临床与病理杂志, 2015, 35(1): 128-131. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.01.029

Cite this article as: ZHU Hongcheng, GE Xiaolin, YANG Yuehua, CHEN Xiaochen, ZHANG Hao, YANG Yan, YANG Xi, QIN Qin, CHEN Jiayan, SUN Xinchen. Radio-sensitivity and individualized radiation therapy in esophageal cancer[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2015, 35(1): 128-131. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.01.029