

# 再次给药和进展后继续治疗——耐药的深层意义

Elizabeth A. Kuczynski \*, Daniel J. Sargent †, Axel Grothey ‡, Robert S. Kerbel §

\*Department of Medical Biophysics, University of Toronto, Sunnybrook Research Institute, §Biological Sciences Platform, University of Toronto, Sunnybrook Research Institute, †Division of Biomedical Statistics and Informatics, Mayo Clinic, and ‡Division of Medical Oncology, Mayo Clinic

Kuczynski, E. A. et al. Nat. Rev. Clin. Oncol. advance online publication 3 September 2013; doi:10.1038/nrclinonc.2013.158

**摘要：**在肿瘤学中对复发或者难治性疾病设定的教条就是在疾病进展之后改变治疗方法，因为假定肿瘤已经产生了耐药性。无论是治疗前预先存在还是获得性的，耐药在很大程度上都被认为是一种稳定并且可被遗传 (heritable) 的过程。因此，通常来说是禁止再次使用那些已经治疗失败的药物的。在过去的几年中，临床证据已经显示了对化疗和靶向治疗药物的非稳定和不可遗传的耐药机制所起的作用。已经有很多具有这样情况的例子：患者在接受治疗期间耐药或者复发，但在间隔一个药物间歇期之后再次使用相同的药物依然有效。另外，虽然证据有限，在一些具体情形下，在疾病进展之后继续给药治疗仍然获得了一定的抗肿瘤活性。在这篇综述中，我们描述了在这些治疗策略中抗肿瘤药物的使用，讨论了在再次给药或者持续给药中出现的肿瘤复敏 (re-sensitization) 的潜在机制。有多种药物在广泛的癌症类型中对长久以来在各线治疗中换药的惯例形成了挑战，因此有必要对疾病进展、耐药的定义和由此导致的对患者治疗的意义作更深入的研究。

## 引言

纵观整个肿瘤治疗历史，限制系统治疗的成功应用以达到治愈或者延长总生存时间 (overall survival) 的效果影响最大的因素就是耐药。在引入化疗药物之后，这种情况已经出现了超过半个世纪之久，并且在当前分子靶向药物和个体化医疗时代还将继续成为一个难以对付的问题。肿瘤药物的耐药有两种形式：固有耐药 (intrinsic resistance, 也叫做天然或者原发耐药) 和获得性耐药 (acquired resistance, 也叫做逃逸性耐药、适应性耐药或者继发性耐药)。在这篇综述中我们将会集中于获得性耐药，特别是获得性耐药表型的稳定性问题，或者说缺乏稳定性的耐药表型。

在临床中，疾病耐药被描述为在接受一段时间的初始治疗后发现肿瘤进展。在提到对肿瘤的治疗时，“耐药”一词经常作为“疾病进展”的同义词来使用。一旦某位患者对某种药物产生了获得性耐药，通常被接受的策略就是使用另外的非交叉耐药的药物对耐药 (难治性) 疾病开始新的治疗。其依据的假设就是之前使用的药物已经失效了，几乎全部的肿瘤治疗指南都建立在该假设上 (例如美国国家综合癌症网络 NCCN 发布的指南)。基于经典的针对耐药的 Goldie-Coldman 假说，<sup>1</sup> 随着时间的推移，来自肿瘤自身的自发突变将会导致耐药克隆的增加。在一个异质性肿瘤中，耐药的突变体能够通过达尔文进化过程被选择出来，<sup>2</sup> 或者处于休眠期的固有耐药肿瘤干细胞亚群能在进展期导致肿瘤的再生长或者散播。治疗中进展的肿瘤被认为是发生了永久性的改变，因而需要一个不同的治疗计划。<sup>3</sup>

获得性耐药是一个几乎稳定且不可逆的情况的看法源于几个原因。首先，很多之前的有关于耐药的开创性研究对具有耐药突变细胞克隆培养后进行选择和分析，这些研究通常对单层细胞使用细胞毒性药物进行长时间处理，其浓度持续渐进的增加最终达到非常高的水平。<sup>4,5</sup> 这种技术能够创造严酷的有时是人为导致的选择压力，这与临床的情况不同。类似的过程导致了在 1979 年对多重耐药 (MDR) 表型的发现，其由 P-糖蛋白药物外排转运体的过表达造成的。<sup>6</sup> 但是，当随后多个对 P-糖蛋白拮抗剂 3 期临床试验未能显示任何疗效时，MDR 的临床相关性受到了质疑。<sup>7</sup> 其次，某些基因突变被发现，这些基因如 EGFR、BCR-ABL 和 KIT 等是分子靶向药物靶点的编码基因，这可以解释对诸如吉非替尼、厄洛替尼或者伊马替尼等小分子酪氨酸激酶抑制剂 (TKIs) 的获得性耐药。<sup>8,9</sup> 第三点，深度测序的基因组研究揭示了人类肿瘤存在极其广泛的遗传异质性，这加强了认为是早已存在的 (或被诱导发生的) 固定的基因

突变导致获得性耐药的观念。<sup>10,11</sup> 最后，这种出现影像学疾病进展之后就永久停用该药物的行为，强化了永久性耐药的观念。在出现疾病进展时停止治疗是当前临床试验实施中的主要模式；因此，一般而言，从临床试验获取的数据无法提供任何信息能对永久性耐药的观念构成挑战。

## 关键点

- 在疾病进展之后再次使用相同的治疗药物通常被认为是由于存在耐药性所以是无效的；但是。许多癌症在进展之后都显示出对再次给药的敏感性。
- 自发、可逆和表观耐药机制可能解释再次给药有效现象，或者癌细胞可能独立于耐药而增殖。
- 在许多患者中，被选择出来的耐药克隆并不必然是对治疗产生响应的主要对象。
- 需要重新评估耐药的定义，例如，基于 RECIST 准则的疾病进展可能缺乏对耐药和何时换药的指示作用。
- 将暂时耐药机制应用至临床实践能够获得超过传统给药方案的优势，包括增加了治疗选项，降低了成本，并且在未降低效果的同时提高了生存质量。

## Box 1

对细胞毒性药物和激素药物的非稳定、不可遗传的耐药性

化疗药物的再次使用要追溯到上个世纪 70 年代使用联合的化疗药物对霍奇金淋巴瘤<sup>166</sup> 和多发性骨髓瘤<sup>167</sup> 患者进行再治疗。早期的研究主要报告了在小细胞肺癌和多种白血病中，以及对乳腺癌的辅助治疗后出现的再次给药情况。<sup>12</sup> 近些时候，类似于再次给药的治疗方案已经应用至多种癌症中，包括将阿霉素和紫杉类药物用于乳腺癌的辅助治疗或者用于晚期乳腺癌的治疗，将基于铂类的治疗应用于卵巢癌，<sup>13</sup> 将他莫昔芬应用于雌激素受体阴性的乳腺癌，<sup>168</sup> 将己烯雌酚或最大剂量的雄激素阻断剂应用于雄激素非依赖性前列腺癌。<sup>28,169,170</sup> 对化疗药物再次使用的明确经验已经改变了对耐药的定义，导致将长时间空窗期之后的复发排除在外。<sup>13-15</sup>

## 非稳定的、不可遗传的耐药性

与对复发性或者难治性疾病的传统策略不同，已经有很多来自临床的例子，其中患者在初始治疗中出现了疾病进展，但在之后他们的肿瘤对同样的药物仍然敏感。第一种情况，患者在停止接受治疗后出现了复发，再使用相同的药物再次进行了治疗，通常是采用相同的剂量和疗程，中间间隔了一段时间的空窗期。第二种情况，在患者接受治疗时遭遇了疾病的进展，在经过一个间插治疗后，再次使用相同的药物治疗。第三种情况，患者在接受治疗期间遭遇了疾病的进展，但仍然继续这种治疗，通常是联合了另一种新药。

通过使用传统的化疗药物，以及多种新型或者旧式 (激素类) 分子靶向药物，这些治疗策略已经在广泛的肿瘤类型中表现出了抗肿瘤活性。药物的再次使用和进展后继续治疗是过去的十多年间兴起的治疗策略。在患者未接受治疗而发生肿瘤的进展时再次给药的概念由来已久 (Box 1)。这个主题已经在十多年前被评述了，得到的结论是许多看似耐药的肿瘤可能并未耐药。<sup>12</sup> 在卵巢癌、<sup>13</sup> 结直肠癌<sup>14</sup> 和小细胞肺癌<sup>15</sup> 的一些特定病例中，这个概念导致新的且更灵活的耐药定义的产生。如果从治疗中断到复发有较长 (或者中等长度) 的空窗期，复发可能被称作“敏感”或者“部分敏感”而不是“耐药”，因为到进展的

时间越长，对治疗产生响应的概率就越大。<sup>13-15</sup> 这些定义同样为关于“是什么构成真正的耐药”的争论增加了一些混乱。

虽然上面描述的治疗情景有生物学和临床上的区别，但它们的抗肿瘤活性暗示着有很多表面上耐药的肿瘤或者在初始进展时并没有耐药，或者耐药的表型是暂时存在的。因此，可以排除是可传代机制在驱动耐药和对未来治疗的响应。确实，最近的证据表明肿瘤的许多特征，比如克隆的持久生存性、变化的肿瘤动力学、肿瘤异质性和对治疗的响应，都可能来源于一些遗传学上相似的克隆，这不一定是由突变导致的。<sup>16</sup> 尽管已经很普遍了，但非稳定或者暂时性耐药还是未能得到内科肿瘤学的重视因而无法成为一种主要的观点。

在这篇综述中，我们将会讨论在过去的十多年中得以再次使用的治疗药物，这些药物被重新应用到那些在治疗中进展或者复发的患者中，或者在患者出现疾病进展后持续使用。在很多情况下，这些治疗策略在临床得到常规运用，或者成为标准治疗的一部分。我们会仔细研究这些治疗策略的差异、由此产生的对耐药的意义以及不可传代或可逆性耐药可能的机制。最后，我们将会讨论不稳定耐药性对患者治疗、临床收益、临床实践和癌症治疗成本的影响。例如某位患者在治疗中出现进展，如果其仅仅是产生了对药物暂时的非敏感性，那么这种药物的再

次使用就增加了可用的治疗选项的数量，同时也就提出了一个问题：怎么识别真正的耐药以及如何确定一种药物治疗已经无效。大量的与在疾病进展时换药这种由来已久的惯例相反的例子不应该被作为例外的情况而忽略。有必要重新评估耐药的定义以及肿瘤学中的标准的治疗信条。

## 对空窗后进展的再次给药

大多数研究都集中于那些停止治疗后进展的患者，因此很可能并不等同于对耐药疾病的再次给药治疗。通过再次治疗可以达到从数月数年的长时响应，表明在这种情况下获得性永久耐药并未占据主要地位。在相同的患者或者患者队列中，通过观察到第二次进展的时长或者在再次使用药物后所表现出的正面抗肿瘤响应，以及通过与首次使用药物进行对比，可以评估再次使用相同药物的效果。下面将会讨论一些例子，更多的材料被包含在补充文本中。关于全部治疗策略的回顾性和前瞻性研究在补充表格 1-3 中有总结。

## 基于奥沙利铂的化疗在结直肠癌中的应用

联合 5-FU 和亚叶酸以及一种新药例如奥沙利铂 (FOLFOX 方案)、依立替康或者单克隆抗体如贝伐单抗或者曲妥珠单抗，能够在晚期结直肠癌患者 (CRC) 中将生存期从 12 个月延长至数年。<sup>17,18</sup> 因此，将化疗空窗期包含进治疗策略中对于控制患者的生存质量显得尤为重要，特别是涉及到使用可能导致累积性神经毒副作用的奥沙利铂进行的治疗。<sup>19</sup> 回顾性数据表明，中断 FOLFOX 治疗并在复发时再次引入治疗能够带来收益，再次治疗通常使用不同的给药方案，一般能获得高响应率或稳定率。<sup>19,20</sup> 对比其他后续治疗，再次使用 FOLFOXIRI (FOLFOX 联合依立替康) 显示出具有显著延长的 PFS (再次给药 8.2 个月 vs. 其他治疗 6.3 个月,  $p=0.003$ ) 和 OS (分别为 19.3 个月 vs. 14.0 个月,  $p=0.02$ )<sup>21</sup>

在 CRC 患者中，相比连续地使用传统化疗方案和药物，化疗空窗间歇期能够提高治疗效果。<sup>15,22</sup> 针对新近的化疗药物，再次给药策略在转移性 CRC 患者中的使用同样已经在前瞻性随机 3 期临床试验 (OPTIMOX1) 和 2 期临床试验 (OPTIMOX2) 中得到了研究。<sup>23,24</sup> 在 OPTIMOX1 临床试验中，620 位之前未经治疗的患者，接受连续的每两周的 FOLFOX4 给药直至疾病进展 (arm A)，或者接受 6 个周期的 FOLFOX7 后紧接使用 5-FU 和亚叶酸的一个简化维持治疗方案，持续 12 周期之后再次使用 FOLFOX7 (arm B)。FOLFOX7 是一种比 FOLFOX4 具有更高剂量奥沙利铂的方案。在 arm B 中，奥沙利铂只在 40.1% 的患者中被再次使用；那些在再次使用 FOLFOX7 之前就出现疾病进展的患者 (89 位患者) 具有更低的响应率和疾病稳定率 (6.7% 和 42.7%)，相比那些未出现疾病进展的患者 (33 位，响应率 24.2% vs. 疾病稳定率 54.4%)。在再次使用 FOLFOX7 的 arm 中，OS 并未有显著的增加 (arm B 中的 21.2 个月 vs. arm A 中的 19.3 个月;  $P=0.49$ )，但是在对原始临床校正了偏倚之后，随后的分析发现奥沙利铂的重新使用具有对 OS 独立显著的正面影响 (风险比 [HR] = 0.56,  $P=0.009$ )。<sup>25</sup>

在 OPTIMOX2 中，202 位之前未经治疗的转移性结直肠癌患者接受 6 个周期的改进型 FOLFOX7，然后被随机分配到停止化疗组和接受不含奥沙利铂的维持治疗组，直至疾病的进展。<sup>24</sup> 在进展时，在两个组中再次使用另外 6 个周期的 FOLFOX7。化疗空窗间歇具有对 PFS (空窗组 6.6 个月 vs. 维持组 8.6 个月,  $p=0.0017$ ) 和 OS (19.5 个月 vs. 23.8 个月,  $p=0.42$ ) 的负面影响。<sup>24</sup> 对于两个临床试验数据的分析发现两次 FOLFOX 之间更长的间隔时间或者更长的初始 PFS 都能够预测这种策略的效果，对于 FOLFOX 空窗间隔时间为小于 6 个月，6-12 个月和大于 12 个月来说，从再次给药算起的中位生存时间分别为 8.9 个月，16.6 个月和 22.1 个月 ( $P<0.0001$ )。<sup>26</sup> 为了确定连续给药和间断给药哪种策略更好，3 期的 MRC COIN 临床 (对未接受治疗的患者的三臂的临床) 包含一个连续使用奥沙利铂和 5-FU 或者卡培他滨治疗组，以及一个间歇性治疗组，进入该组的患者在 12 周的初始治疗后空窗，在疾病进展之后再次给药 (每个组有 815 名患者)。<sup>27</sup> 在 268 名接受

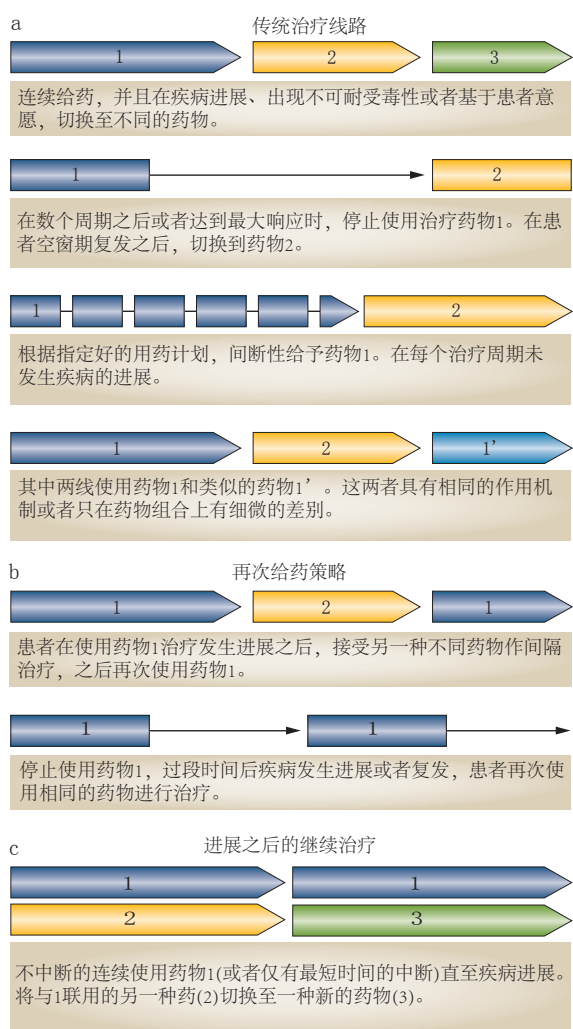


图 1: 肿瘤医学中传统和非传统 (再次给药和进展后继续治疗) 治疗方案。a | 涉及疾病进展的典型的序贯治疗 b | 再次给药的两种主要类型。在再次给药时，采用之前已经使用过的药物，尽管之前已治疗失败，因为治疗中或者治疗之后的空窗期出现了疾病进展。c | 进展后继续治疗：疾病进展后不中断或者中断最短的时间之后继续治疗。箭头：疾病进程黑线：药物空窗期



再次给药且可评估病情的患者中，33% 达到部分缓解，38% 稳定。总的来说，对比连续使用基于奥沙利铂的化疗，该临床未能出再次给药策略的非劣效性（OS 分别为 14.4 个月 vs. 15.8 个月），但再次给药提高了生存质量，减少了化疗时间和医院就诊次数（注意，间歇给药组具有更糟的疼痛水平）。<sup>27</sup> 最后总结是，奥沙利铂的再次使用方案展现了和持续用药方案类似的效果，但再次给药可能更适合于对 CRC 患者的长时控制，因为这种方案提高了患者的可耐受性。<sup>19</sup>

**多西他赛在前列腺癌中的应用.** 多西他赛化疗是针对转移性去势抵抗的前列腺癌的一线标准治疗。可能的间歇性用药已经得到了研究，用以减轻过度的毒性和避免在响应患者中作不必要的治疗，这种策略已成功应用于前列腺癌的激素治疗。<sup>28</sup> 多个回顾性研究显示如果患者在复发后接受再次给药，结合一个药物空窗期能够引起客观响应，有时会提高患者的生活质量。<sup>29-33</sup> 在规模最大的一个研究中，在再次使用多西他赛后 48% 的响应初始治疗的患者 (n=50) 达到了生化响应（PSA 降幅超过 50%），这与其他在多西他赛治疗失败后使用的药物相当。<sup>31</sup> 而且，还发现初始生化响应<sup>30</sup> 或者延长的未接受多西他赛的空窗时间<sup>34</sup> 与再次给药的 PFS 或 OS 显著相关。另外，在某些患者中，大于两次的在复发之后再次给药都能导致 PSA 的响应。<sup>30,35,36</sup>

两个前瞻性临床评估了在应用多西他赛获得深度的初始响应之后，再次使用多西他赛的有效性。<sup>35,37</sup> ASCENT 3 期临床试验对比了骨化三醇联合多西他赛和多西他赛单药，患者在进展之后再次使用多西他赛进行治疗。<sup>35,36</sup> 名患者在间隔一个药物空窗期之后再次给药治疗，45.5% 的患者 PSA 下降超过 50%，45.5% 的患者疾病稳定。这些患者的生活质量同样有显著的提高，尽管对比那些未再次给药的患者，他们具有更好的预后。在一个多中心 2 期临床中，45 位初始接受多西他赛有效的 CRPC 患者，在持续达到生化缓解至少 5 个月之后出现疾病进展时，再次给予多西他赛治疗。<sup>37</sup> 在 24.5% 的患者中观察到了部分生化缓解（定义为大于 50% 的 PSA 下降幅度），在 22.2% 的患者中观察到次级 PSA 下降（PSA 下降幅度为 25%-49%）或者疾病稳定（小于 25% 的 PSA 增幅幅度）。<sup>37</sup> 因为并未定义其他的治疗策略，多西他赛的再次给药就成为了对 CRPC 患者的标准治疗方案。尽管一个在进行中的 3 期临床实验正在帮助确定多西他赛的持续给药方案或者间歇给药方案是更优的。<sup>38</sup>

**伊马替尼在胃肠间质瘤和慢性粒细胞白血病的.** 伊马替尼，一种口服的靶向 KIT、PDGFR 和 BCR-ABL 的 TKI，作为标准治疗被一线应用于晚期胃肠间质瘤（GIST）患者中，通常是长期连续的给药。大多数病情受控的 GIST 患者，在停止伊马替尼之后会迅速地导致疾病进展。<sup>39</sup> 一项 3 期临床实验 BFR14 被开展用以确定优化的伊马替尼治疗时间，以及引入治疗间歇期是否会影响获得性耐药的产生。<sup>40</sup> 服用伊马替尼 1 年、3 年或者 5 年未进展的 GIST 患者被随机分配到持续给药组和中断给药组。在出现疾病进展时，重新使用伊马替尼的患者再次获得对肿瘤的控制。这种情况在 92% 的先前接受 1 年治疗的患者（32 位）中，以及在 100% 的先前接受 3 年或者 5 年治疗的患者（分别为 25 位和 14 位）中被观察到。<sup>39,41,42</sup> 在前两个随机试验中，持续给药组和中断给药组在 OS 或者治疗中的进展率（也就是，耐药的产生）上有没有显著的差异。有趣的是，无论初始治疗的时长多少，大多数患者在停止治疗后都以相同的速率遭遇了疾病进展，虽然在停止使用伊马替尼之后快速进展的患者具有最差的预后，并在再次使用伊马替尼之后也更快发生疾病进展（在停止治疗后头 6 个月、6-12 个月和 12 个月以上复发的患者的两年 PFS 到达率分别为 30%、62% 和 75%）。<sup>40</sup> 该临床的结果表明对伊马替尼初始治疗具有更好响应的患者，从停止治疗到复发的时间也更长。但在接受长时治疗达到完全缓解的患者，其体内仍然残余有持续存在的对伊马替尼敏感的肿瘤细胞。<sup>40</sup> 针对以伊马替尼作辅助治疗后的重新给

药也有类似发现，显示复发的疾病仍然对伊马替尼敏感，并且之前肿瘤在伊马替尼中的暴露并未限制伊马替尼的有效性。<sup>43</sup>

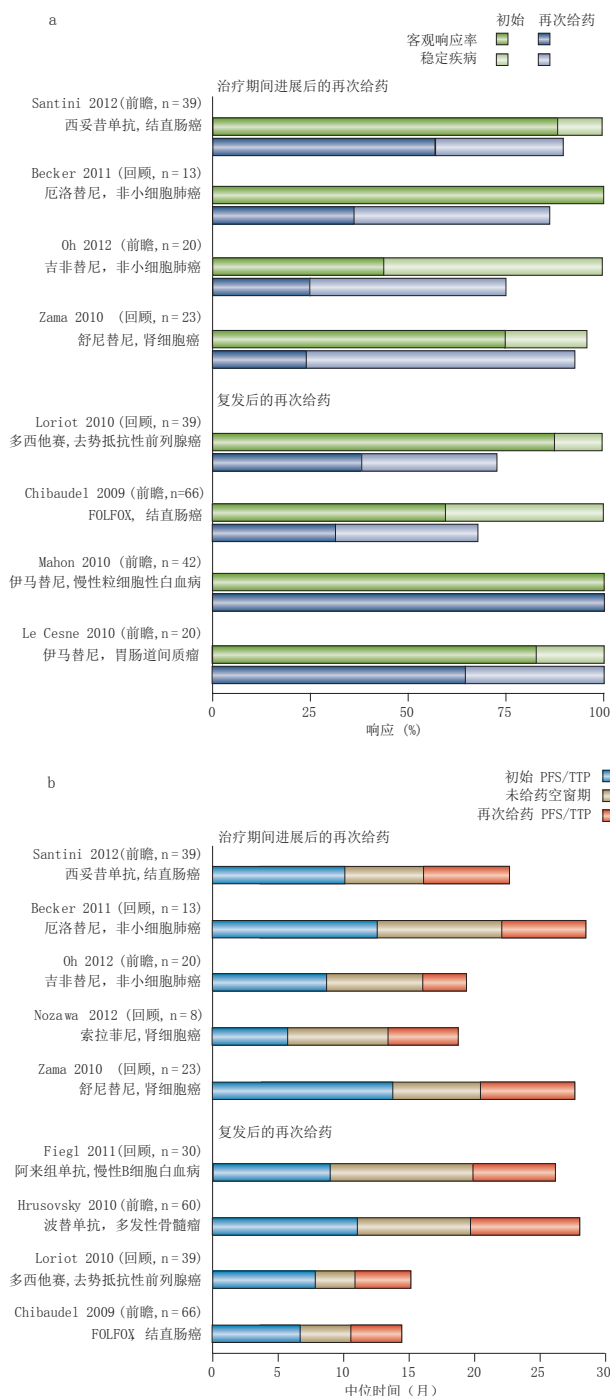


图 2: 治疗中或者空窗期发生疾病进展之后再次给药的有效性  
a | 初始治疗和再次给药的有效性示例。具有较好的肿瘤控制率，但通常在再次给药后肿瘤控制较弱，且具有更低的客观响应率。  
b | 初始治疗和再次给药的 PFS 或者 TTP 与未给药空窗期时长有关。再次给药具有良好的疾病控制率，虽然 PFS 或 TTP 较短。更长的未给药空窗期通常与再次给药的 PFS 或 TTP 相关。如果是在治疗中发生进展后再次给药，未给药空窗期的定义包括间隔治疗的时长。在 Mahon 2010 中，再次给药的 ORR 包括 62% 的患者达到完全分子学响应，38% 的患者出现 BCR-ABL 转录的减少。在 Loriot 2012 中，ORR 被定义为 PSA 下降幅度大于等于 50%，再次给药的 SD 被定义为 PS 下降幅度为 30%-50%。<sup>24,34,41,44,58,67,69,79,81,148,152</sup>

通过对 BCR-ABL 的抑制,伊马替尼同样被用于慢性粒细胞白血病 (CML) 的治疗,并且完全缓解是常见的。部分长期缓解的患者,在停止使用伊马替尼之后会出现疾病的复发。<sup>44</sup> 最近报告了一个 2 期临床试验 (TWISTER),该临床跟踪了 40 位具有持续的不可检测的微小残留疾病达 2 年 (基于对 BCR-ABL 的定量 PCR) 的患者。<sup>45</sup> 大约 40% 的患者在停止使用伊马替尼之后在 24 个月内仍然维持深度缓解。大多数的复发在停止给药后的 4 个月内被观察到。基于复发的早期检测,所有的患者 (22 位) 在重新使用伊马替尼之后可以重新达到不可检测的 MRD 状态。令人惊讶的是,在复发时 BCR-ABL 的 DNA 依然保持稳定,并未发生任何突变。所有五位在 5 个月内复发的患者,在再次使用伊马替尼之后重新获得了完全的分子学缓解。<sup>45</sup> 在另一项针对 26 位在达到完全缓解后停药的患者的小型研究中,所有 23 位复发的患者,在再次使用伊马替尼进行治疗后,再次获得了长时的完全分子学缓解或细胞遗传学缓解。<sup>46</sup> 针对伊马替尼再次给药最大的一项研究是多中心的 2 期临床试验 STIM。69 位患者中的 44 位在接受伊马替尼两年后停止使用,42 位患者复发。所有复发的患者在重新接受伊马替尼治疗后都出现了缓解,其中观察到 26 位患者具有长时的完全分子学缓解,16 位患者具有下降的 BCR-ABL 水平。<sup>44</sup> 在这些研究中,GIST 和 CML 患者对伊马替尼的再次使用具有显著的响应,表明并未产生永久性获得耐药。当然,在伊马替尼对 GIST 和 CML 治疗中观察到的缓解的时长和程度并非其他疾病的靶向治疗中的典型情况。尽管在这两种癌症中,伊马替尼的再次使用都表现了令人印象深刻的肿瘤缓解情况,在肿瘤得到控制的情况下,还是不推荐使用伊马替尼的间断给药方案,除非患者表现出显著的毒副作用。<sup>39,44</sup>

**替莫唑胺在胶质瘤中的应用.**烷化剂药物替莫唑胺联合放疗用于高级别复发恶性胶质瘤的一线治疗和挽救治疗。替莫唑胺已经在多种再次给药的背景下得到检验,包括在治疗中出现疾病进展时以及在停止使用替莫唑胺疾病复发之后再次使用替莫唑胺进行治疗,因为并未有一致公认的后续治疗方案。<sup>47</sup> 再次给药主要着重于使用另一种剂量策略试图克服替莫唑胺的初始耐药。相关假说认为,在初始标准剂量治疗之后,通过采用持续时间更长和大剂量的方案可以影响甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶的消耗水平或者新生血管的抑制。<sup>48,49</sup> 采用不同方案的替莫唑胺都具有良好的耐受性,并且看起来响应率也和其他药物相当。<sup>47,49-52</sup> 无论紧随常规的 150-200mg/m<sup>2</sup> 持续 5 天给药的替莫唑胺治疗之后或经过一段时间的空窗期后,在疾病进展时切换到剂量的持续的 50mg/m<sup>2</sup> 的替莫唑胺方案似乎都是一种积极的策略。Perry 等<sup>49</sup> 观察到在 21 位常规治疗后立即切换到剂量的患者中,其临床受益率为 47%,6 个月无进展生存率为 17%,在 14 位在辅助治疗或者放疗联合替莫唑胺复发的患者中,临床受益率为 79%,6 个月 PFS 率为 57%。在一项针对复发胶质瘤患者的回顾性研究中,采用相同或者多种不同方案之一 (大多数的大剂量的) 的替莫唑胺再次给药治疗后,在 19 位间变性胶质瘤患者中,6 个月无进展生存率为 57.9%,在 28 位多发性胶质瘤患者中,6 个月无进展生存率为 28.6%,这些患者都是经过一个替莫唑胺空窗期之后复发的。<sup>47</sup> 那些在接受替莫唑胺治疗时 (持续治疗) 出现疾病进展的患者,再次使用不同方案的替莫唑胺之后,其 6 个月 PFS 分别为 16.7% (6 位间变性胶质瘤患者) 和 26.3% (19 位多发性胶质瘤患者)。<sup>47</sup>

小型前瞻性临床试验展示了即使在那些具有较差预后的患者中<sup>53,54</sup>,以及在那些具有表达 MGMT 或未甲基化的 MGMT 启动子的患者中,<sup>54,55</sup> 采用不同替莫唑胺方案进行再次给药治疗也能获得良好的效果。其中最大的一个临床试验,RESCUE 研究,对 120 位之前接受了 5 天给药方案的辅助替莫唑胺治疗的间变性星形细胞瘤或者多发性胶质瘤患者,基于疾病进展类型进行了预先分组并令其接受 50mg/m<sup>2</sup> 替莫唑胺治疗,其中包括在辅助治疗中出现疾病进展 (早期或者长时间治疗后进展) 或者在超过两个月空窗期之后复发的多发性胶质瘤患者。<sup>55</sup> 相对早期进展的患者,那些在长时间空窗期后接受每日替莫唑胺再次给药的患者从新方案中受益最多 (PFS, 空窗组为 3.7 个月,早进展组为 3.6 个月,晚进展组为 1.8 个月)。在进行中的

DIRECTOR 临床 2 期试验将会在复发或者进展的胶质瘤患者中,对比两种不同的替莫唑胺给药方案。<sup>56</sup> 有证据显示,重复相同的方案和给药间隔不是必须的,<sup>54</sup> 但在疾病进展的患者中,转换替莫唑胺方案的必要性还未得到验证。

## 治疗中进展的再次给药

在治疗中出现进展为药物的再次使用提出了一个较新的场景,这可能归因于分子靶向药物使用的增长,这些药物的使用扩展了治疗持续时间,也令再次给药的对象涉及那些可能被认为是真正耐药的疾病。

**基于西妥昔单抗的药物在结直肠癌中的应用.**西妥昔单抗是一种 EGFR 单克隆抗体,被应用于转移性结直肠癌的治疗。一项对于 4 位 CRC 患者的病例分析显示在出现疾病进展并且采用了一种间插治疗后,再次使用相同的包含西妥昔单抗的治疗依然有效。<sup>57</sup> 一个在 KRAS 野生型的 CRC 患者中展开的单臂的临床 2 期多中心试验,检验了在基于西妥昔单抗的治疗后发生进展时,西妥昔单抗再次使用的受益情况。<sup>58</sup> 这种策略被假定是有效的,因为预计 KRAS 突变状态不会在治疗过程中发生改变,进而影响之后用药的效果。<sup>58</sup> 事实上,39 位在间插治疗时疾病进展的患者在采用再次给药后,53.8% 达到了客观响应,35.9% 疾病稳定,以及 51.2% 获得相比初始治疗类似或者更优的响应。多于 6 个月的疾病稳定和初始治疗中检测到的部分缓解,都能预测再次给药的临床受益。作者认为间插治疗导致了在重新使用西妥昔单抗前,那些对药物敏感的肿瘤细胞的增加。<sup>57,58</sup>

**EGFR 抑制剂在非小细胞肺癌中的应用.**吉非替尼是一种口服的选择性 EGFR TKI,以单药形式持续给药治疗非小细胞肺癌 (NSCLC)。虽然 FDA 在 2005 年批准厄洛替尼上市之后撤销了对吉非替尼的使用批准,其仍然被广泛应用于欧洲和亚洲市场。<sup>59</sup> 在那些使用吉非替尼治疗失败之后转换到厄洛替尼的 NSCLC 患者中,显示了对 EGFR TKI 保留有一定的敏感性。<sup>60</sup> 不过,很多病例报告显示在疾病进展之后重新使用吉非替尼也有保留的敏感性。<sup>61-63</sup> 一项对 27 位对吉非替尼具有初始响应的 NSCLC 患者的回顾性分析表明,在五位具有可测量病灶的患者中,再次给药使 1 位患者出现了部分缓解,3 位患者疾病稳定。<sup>64</sup> 在另一项对 20 位 NSCLC 患者的研究中,在初始接受吉非替尼治疗后,在 16 位患者中观察到了部分缓解,4 位患者疾病稳定。<sup>65</sup> 在对所有的患者重新使用吉非替尼之后 (之前接受了中位时间为 7.2 个月的细胞毒物化疗),5 位患者部分缓解,8 位患者疾病稳定。<sup>65</sup> 一些小型的单臂 2 期临床试验已经研究了再次使用吉非替尼的效果。<sup>66,67</sup> 在一个对 16 位对吉非替尼具有初始响应的晚期 NSCLC 患者的研究中,再次使用吉非替尼并未缩小肿瘤,但 7 位患者疾病稳定,并且其中 4 位患者响应时间达到 6 个月甚至更长。<sup>66</sup> 在另一个对 23 位 NSCLC 患者的临床试验中,接受吉非替尼的初始治疗之后,43.5% 的患者部分缓解,56.5% 的患者疾病稳定。<sup>67</sup> 在再次使用吉非替尼之后,21.7% 的患者部分缓解,43.5% 的患者疾病稳定。相比疾病稳定的患者,那些对初始治疗展现了部分缓解的患者对再次给药具有更好的响应以及更长的 TTP (中位 TTP, 109 天 vs. 42 天, P=0.010),但是在总生存期上并未有显著的提高 (337 天 vs. 372 天, P=0.685)。之前存在的 EGFR 获得性突变与再次给药的响应并无相关性。<sup>67</sup>

厄洛替尼同样在再次给药方案中展现出了成效。<sup>68-70</sup> 在一个医学报告中,14 位对厄洛替尼有初始响应的 IV 期 NSCLC 患者在厄洛替尼用药期间出现进展,之后再次使用厄洛替尼治疗,36% 的患者出现了部分缓解,50% 的患者疾病稳定,甚至在具有 T790M 的患者中也观察到了响应 (其中 8 位患者在两次治疗时都使用厄洛替尼单药)。<sup>69</sup> 前后 TKI 给药的中位间隔时间为 9.5 个月,初始给药和再次给药的中位 PFS 分别为 12.5 个月和 6.5 个月。有观点认为 EGFR TKI 空窗期能够导致 EGFR 敏感细胞的再次生长,从而使那些对 TKI 具有初始响应的 NSCLC 患者受益。<sup>68,69</sup> 到目前为止,只有回顾性数据显示对比细胞毒性药物,再次使用吉非替尼具有生存期上的受益,<sup>71</sup> 但还没有前瞻性研究将再次给药方案同非再次给药方案

作比较。再次给药看上去对 NSCLC 是一种有前途的方案，特别是因为还未定义标准的后续治疗线路。

**伊马替尼在胃肠道间质瘤中的应用.**在胃肠道间质瘤治疗中，如果早期停用并随后再次使用伊马替尼并不导致耐药克隆的增殖，那么在初始伊马替尼治疗中出现疾病进展的患者对再次给药的响应有何不同？在一项针对 26 名使用伊马替尼难治的或不耐受的胃肠道间质瘤患者的小型回顾性研究中，再次使用伊马替尼令 14 名患者中的 21% 重获病情稳定，并且相对于 12 名接受最佳支持治疗的患者取得了统计非显著的 OS 改善（22 个月 vs. 4 个月， $P = 0.059$ ）。<sup>72</sup> 一项对 223 个一线伊马替尼耐药二线舒尼替尼耐药的胃肠道间质瘤患者的病历综述显示，三线使用替代的 TKI 尼罗替尼（67 人）或索拉菲尼（55 人）治疗获得最长的 OS（分别为 11.8 个月和 10.4 个月）。<sup>73</sup> 不过，在使用多变量分析去除预后因素的影响后，再次使用伊马替尼（40 人）相对最佳支持治疗（18 人）也获得了 OS 的改善（7.5 个月 vs. 2.4 个月， $HR = 0.2$ ,  $P = 0.001$ ）。<sup>73</sup> 已有前瞻性数据证实了对耐药的胃肠道间质瘤患者给予再次治疗的疗效。在名为 RIGHT 的 III 期临床试验中，81 名伊马替尼及舒尼替尼难治性胃肠道间质瘤复发患者被随机分配接受安慰剂或伊马替尼治疗。<sup>74</sup> 相比安慰剂组，伊马替尼再次治疗的患者获得显著延长的 PFS（1.8 个月 vs. 0.9 个月， $P = 0.002$ ）和提高的 12 周疾病控制率（32% vs. 5%， $P = 0.003$ ）。在 OS 上，伊马替尼治疗组相对安慰剂组获得一定程度但统计非显著的改善（8.2 个月 vs. 7.5 个月）；这一显著性的缺乏可能是由于 92% 的安慰剂组患者在疾病进展后交叉到了伊马替尼组。尽管在治疗初期就出现疾病进展的患者比治疗停止后才进展的患者对后继伊马替尼的响应更弱，<sup>40,74</sup> 但似乎存在具临床意义比例的细胞在进展期仍继续保持对伊马替尼敏感。NCCN 的指南推荐对其他 TKIs 治疗失败后的胃肠道间质瘤患者若可耐受则再次使用伊马替尼作为多线后姑息治疗。

**VEGFR 激酶抑制剂在肾细胞癌中的应用.**多种主要以 VEGFR 和 PDGFR 家族为靶点的抗血管生成 TKIs 被批准作为单药治疗转移性肾细胞癌，例如舒尼替尼，索拉菲尼，帕唑帕尼以及阿西替尼。由于治疗药物种类丰富，在治疗中出现进展后，肾细胞癌患者经常转而接受另一种抗血管生成 TKI 的治疗。令人惊讶的是，这一治疗策略是有效的，并且提示 TKIs 之间没有完全的交叉耐药。<sup>77</sup> 类似的策略在肝细胞癌患者中也被证明是有效的。<sup>78</sup> Zama 等<sup>79</sup> 回顾性地研究了在肾细胞癌患者中再次使用同一种药物是否具有相似的效果；23 名对舒尼替尼初始响应后（PFS 13.7 个月）进展的转移性肾细胞癌患者在间插治疗（主要是索拉菲尼单药或联合贝伐单抗或一种 mTOR 抑制剂）后接受了舒尼替尼的再次治疗，并获得了 7.2 个月的 PFS。尽管再次治疗通常对应较低的 OR（ $P = 0.006$ ）和较短的 PFS（ $P = 0.04$ ），对于两次治疗间隔时间大于 6 个月的患者，其 PFS 显著长于那些治疗间隔小于等于 6 个月的患者（16.5 个月 vs. 6 个月， $P = 0.03$ ）。<sup>79</sup> 另一项研究中，13 名一线舒尼替尼二线 mTOR 抑制剂（西罗莫司或依维莫司）治疗的转移性肾细胞癌患者接受了舒尼替尼的再次治疗。<sup>80</sup> 该研究中 92% 的患者在再次治疗后达到了部分缓解或稳定，并且 mTOR 抑制剂的治疗失败并不影响再次治疗的收益。在另一项针对转移性肾细胞癌患者的研究中，8 名曾由于疾病进展而停止索拉菲尼治疗的患者接受了同一药物的再次治疗，其中 6 名获得稳定。<sup>81</sup> 在这些研究中，再次使用抗血管生成 TKIs 似乎在肾细胞癌中——并且有可能在其他恶性肿瘤中，如胃肠道间质瘤的病例所显示<sup>82,83</sup>——具有抗肿瘤活性，提示对舒尼替尼或索拉菲尼的耐药至少在某些个体中可能是暂时性的。

## 进展后继续治疗

对于确定疾病进展后继续用药的有效性，在进展后继续或停止使用某种药物的随机对照试验具有关键作用。对于接受再次给药的患者来说，自己可以作为自己的对照（对药物的初始响应对比后继续响应），然而接受继续治疗的患者跟停止治疗的患者相比，可能具有非常不同的特征。例如，一个轻微进展的患者（比如某小结节直径增长 20%）比一个出现新发转移的快速进展的患者更有可能继续接受治疗并从中受益。下面讨论的是有关进展后继续治疗的随机对照试验（图 3）。

**曲妥珠单抗在乳腺癌中的应用.**曲妥珠单抗是一种抗 HER2 的单克隆抗体，获批用于 HER2 过度表达型转移性乳腺癌的辅助治疗及复发转移治疗。由于曲妥珠单抗的安全性及其可与其他药物联合使用的特性，临床实践中在进展出现后转向另一线化疗药物的同时常继续使用曲妥珠单抗。自 2004 年起，已经有多个观察性或回顾性研究显示在疾病进展后继续使用曲妥珠单抗治疗在 ORR、PFS 及 OS 上优于停止曲妥珠单抗切换为下一线化疗。<sup>84-87</sup> 例如，一项大型观察性研究显示，177 名一线接受曲妥珠单抗治疗的转移性乳腺癌患者中，停止曲妥珠单抗治疗的患者自首次进展起的 OS 为 4.6 个月，而继续治疗的患者为 21.3 个月（ $P < 0.001$ ）。<sup>88</sup> 疾病进展后继续使用曲妥珠单抗的前瞻性数据也已被 III 期临床试验报道。<sup>89,90</sup> 德国乳腺协会 26/国际乳腺组织 03-05 研究显示，转移性乳腺癌患者在接受基于曲妥珠单抗的治疗期间出现进展后继续接受卡培他滨联合曲妥珠单抗治疗（78 人；进展后继续治疗组）相比卡培他滨单药治疗获得改善了的 ORR（48.1% vs. 27.0%，比值比 2.50， $P = 0.0115$ ）及 TTP（8.2 个月 vs. 5.6 个月， $HR = 0.69$ ,  $P = 0.0338$ ）。<sup>89</sup> 尽管样本不足，该试验仍显示了进展后继续治疗带来生存期改善的趋势。在另一项针对既往经曲妥珠单抗密集治疗的转移性乳腺癌患者的 III 期临床试验中，拉帕替尼联合曲妥珠单抗对比拉帕替尼单药显著改善了 PFS（ $HR = 0.73$ ,  $P = 0.008$ ）和临床受益率（24.7% vs. 12.4%， $P = 0.01$ ）。<sup>90</sup> 对该试验结果的进一步分析显示，在疾病进展后继续使用曲妥珠单抗令 OS 显著延长达 4.5 个月（联合用药之 51.6 周 vs. 拉帕替尼单药之 39.0 周； $HR = 0.74$ ,  $P = 0.026$ ）。<sup>91</sup> 该联合用药结果提示，对 HER2 的进一步抑制可以克服耐药，且曲妥珠单抗在进展后仍具活性。进行中的试验正在探索曲妥珠单抗在连续治疗中的使用，而当前的 NCCN 指南推荐在疾病进展后继续抑制 HER2。<sup>92</sup>

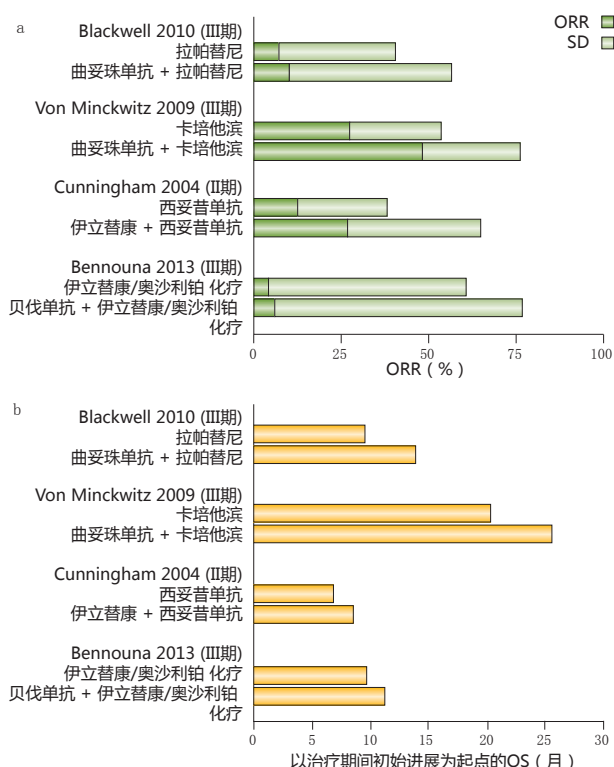


图 3: 四个 II 期或 III 期随机化临床试验中进展后继续治疗的疗效。a | 客观响应率 (ORR) 与稳定疾病 (SD) (%)。b | 行曲妥珠单抗、伊立替康和贝伐单抗为基础的化疗期间出现疾病进展，以此为起点的中位 OS。继续治疗与生存期及客观肿瘤响应的改善显著相关。<sup>89-91,94,97</sup>



**贝伐单抗在结直肠癌中的应用.** 贝伐单抗与化疗联合用于一线二线治疗转移性结直肠癌可改善生存期。已有两项大型观察性研究注意到在疾病进展后继续使用贝伐单抗带来的收益。名为 BRiTE 的研究评估了 1445 名原先未接受过治疗且在行含贝伐单抗的治疗方案期间发生疾病进展的结直肠癌患者。<sup>18</sup> 在这项研究里，在疾病进展后继续使用贝伐单抗（642 人）与改善的 OS 显著相关，这部分患者的 OS 达 31.8 个月，相比之下，停止使用贝伐单抗的患者（531 人）为 19.9 个月，停止治疗的患者（253 人，进展后继续治疗 vs. 停止治疗 HR = 0.48, P < 0.001）为 12.6 个月。<sup>18</sup> 这些结果在名为 ARIES 的研究中得到证实，该研究招募了 1546 名一线或二线接受贝伐单抗联合化疗的患者。<sup>93</sup> 在出现疾病进展的一线患者中，539 名在进展后继续使用贝伐单抗的患者获得长达 16.3 个月的进展后中位生存期，与仅停用贝伐单抗的患者（417 人）之 8.5 个月及完全停止治疗的患者（127 人）之 5.2 个月形成对比。进展后继续治疗与改善的进展后生存期独立相关（HR = 0.41, P < 0.001）。<sup>93</sup> 不过，由于设计上是观察性的，这些研究很有可能存在偏倚。

进展后继续治疗的概念已在名为 Treatment Across Multiple Lines (TML, 贯穿多线的治疗) 的 III 期临床试验中得到证实。在这项试验中，820 名一线接受贝伐单抗联合化疗后 3 个月内出现疾病进展的结直肠癌患者被分配接受联合或不联合贝伐单抗的二线化疗。继续使用贝伐单抗令 OS 从 9.8 个月显著提高至 11.2 个月（HR = 0.81, P = 0.0062）。<sup>94</sup> 尽管这项试验中观察到的进展后继续使用贝伐单抗所带来的收益幅度远小于 ARIES 和 BRiTE 试验所提示的，该试验提供了强有力的证据，显示对贝伐单抗的稳定的耐药尚未形成。有趣的是，一项针对 23 名复发胶质母细胞瘤患者的回顾性研究显示，疾病进展后继续使用贝伐单抗与 OS 改善相关<sup>95</sup>，而另一项研究中单药贝伐单抗对五名曾接受其作为一线维持治疗的复发上皮性卵巢癌患者有效。<sup>96</sup> 这一发现显示，无论是否进展，VEGF 表达可能在肿瘤生长过程中持续具有重要作用，且可能在多种肿瘤类型中情况类似。

**伊立替康在结直肠癌中的应用.** 十数年前，新生物制剂被以新颖的联合用药方式用于试验治疗化疗复发的结直肠癌患者。一项名为 BOND<sup>97</sup> 的 II 期随机临床试验采用了一种特别的实验设计，使疾病进展后继续治疗的有效性得以证明，尽管该试验在设计之初并未考虑这一结果。该项试验中，329 名在入组前接受基于伊立替康的方案治疗期间出现疾病进展的转移性结直肠癌患者被分配接受西妥昔单抗单药或西妥昔单抗联合伊立替康治疗。值得注意的是，与西妥昔单抗单药相比，进展后继续使用西妥昔单抗联合伊立替康带来 ORR 的显著改善（22.9% vs. 10.8%, P = 0.007）和 TTP（4.1 个月 vs. 1.5 个月, P < 0.001），以及 OS 的改善趋势（8.6 个月 vs. 6.9 个月, P = 0.48）。这项试验导致 FDA 在 2004 年批准西妥昔单抗用于治疗转移性结直肠癌。有观点认为是西妥昔单抗抗肿瘤对伊立替康重新产生了敏感性，<sup>97</sup> 但也存在另一种解释即在疾病初始进展时对伊立替康的耐药性尚未形成。

**其它例子.** 没有更多的关于进展后继续治疗的随机数据；不过，在再次给药已被证明有效的范畴中，这一领域正被探索。

在一项针对 64 名非小细胞肺癌患者的回顾性研究中，对比在疾病进展后切换为化疗的患者，在继续接受厄洛替尼治疗的患者中观察到了显著改善的 OS（32.3 个月 vs. 23.0 个月, P = 0.005）。<sup>98</sup> 一项针对接受过厄洛替尼治疗的非小细胞肺癌患者的单中心病例对照研究显示，进展后继续厄洛替尼治疗的患者（n = 25）比停止厄洛替尼治疗的患者（n = 16）有更长的从进展出现算起的 OS（14.5 个月 vs. 2.0 个月, HR = 0.154, P = 0.0003）。<sup>99</sup> 此收益与 EGFR 突变状态无关。III 期临床试验 IMPRESS 将对比进展后继续厄洛替尼并联合化疗与仅使用化疗在非小细胞肺癌疾病进展后的疗效。<sup>100</sup> 在肾细胞瘤中也观察到疾病进展后继续舒尼替尼治疗的患者对比停药的患者获得长期的疾病控制<sup>101</sup> 或改善的生存期。<sup>102</sup> 近期，一项对舒尼替尼注册试验的详细信息分析显示，在绝大多数肾细胞瘤患者中，肿瘤的生长速率在接受治疗的数百天内并不增长，提示原发而非获得性耐药的存在。<sup>103</sup> 对于已记录在案的疾病进展，继续舒尼替尼治疗可能优于转向其它有效性较差的抗血管生成 TKIs，<sup>103</sup> 但这仍有待临床试验的评估。

## 耐药机制

如果患者对药物的响应是由肿瘤的可传代变化所决定的，为何在疾病进展后使用同样的药物有时仍然有效？存在有限的证据，显示绝对耐药性与耐药相关突变之间缺乏关联。<sup>67,69,104</sup> 值得一提的是，某个被认为具有引发耐药作用的突变在疾病进展中的出现与耐药没有直接因果关系。<sup>105</sup> 肿瘤在初次治疗时就是耐药的又或产生了暂时性的耐药机制这样的错误假设或许可以解释再次治疗和进展后继续治疗带来的表观临床收益。由于致力于重复这些临床治疗策略并厘清相关机制的临床前研究只有非常少的开展，一系列的假设被提出（表 1 和图 4），下文讨论其中的一些。

## 疾病进展，不一定是耐药。

### RECIST，进展与耐药

对于实体瘤，当前主流的判断耐药的规范是使用 RECIST 标准对进展中的疾病做出分类。<sup>106,107</sup> 这些标准把进展定义为肿瘤单一维度最长径（或多个目标病灶的直径总和）相对基线增长至少 20%，或者出现一个或多个新病灶。反之，响应则被定义为肿瘤缩小，无论经过多长时间。基于肿瘤大小判断疾病进展的 RECIST 标准是通过数个基于测量精确度的循环逐步定义的，但其与生存期并无如此关系。这些规定给理解临床数据带来了一些问题。首先，未观察到疾病进展并不一定表示药物敏感，也有可能提示肿瘤本来就处于一个自然稳定状态。其次，判断肿瘤响应的基线在顺序的治疗中被“重设”。这一重估意味着，一个无论治疗与否都以恒定速率生长的肿瘤可能在后续的治疗中需要花更长的时间来达到 20% 的增长。第三，有这种可能性，甚至于很有可能如此，在肿瘤增长 20% 发生时，某些取得延长的 TTP 的病人从减缓肿瘤生长的抗肿瘤活性中获得了临床收益。

表 1: 在再次给药及进展后继续治疗中的获得性耐药机制

可能的机制	再次给药（治疗中断后进展/复发）	再次给药（治疗期间进展）	进展后继续治疗
初始进展由永久或突变性耐药机制介导	无效	无效（除非残余敏感细胞快速生长）	无效（除非新的联合方案具有新的协同作用）
肿瘤在初始进展时未发生耐药	有效	有效	有效
肿瘤适应无药环境而发生耐药性逆转	有效	有效	可能无效（如果中断治疗则有效）
肿瘤细胞在耐药和敏感状态间自发转换	有效	可能无效	可能无效
进展后联用药物具协同作用	无效	无效	有效

评价响应的标准有可能过分估计治疗的效果——或其无效——而与肿瘤固有的药物敏感性关系甚微，除非治疗期间出现的是激烈的进展。一方面，在疾病进展后再次给药的效果在某些情况下可能被稍稍夸大了；另一方面，当轻微进展出现后即停止给药也是轻率的。肿瘤最长径的形态学影像改变用于评估肿瘤的恶性程度可能是不足的；取而代之的，体积或功能性成像可能是更好的方法，正如已在多种类型的癌症中显示的那样。<sup>108-112</sup>

## 复发与耐药

对于复发后对再次给药发生响应的肿瘤，最简单的解释是在停止治疗时肿瘤细胞并未耐药。假设治疗得以无限期的延续，除非治愈，治疗期间进展终将发生。在停止一程化疗后快速出现的复发并不要求细胞的固有化疗药物敏感性发生改变。<sup>113</sup> 事实上，在卵巢癌<sup>13</sup>、结直肠癌<sup>15</sup>和小细胞肺癌<sup>14</sup>中，即便是“耐药性”复发也显示出对再次治疗一定程度的敏感性。复发不等于耐药这一结论是一个复杂且存在争议的话题。延长化疗时间或增加化疗强度并不总能改善临床结果，并且在有改善的情况下收益也往往是微小的。<sup>114-116</sup> 此外，完全缓解或辅助治疗后检测不到但持续存在的肿瘤细胞不能被治疗完全清除（在功能意义上，它们是耐药的），而随后经历复发的病人却常常对再次给药敏感。<sup>12</sup> 相比之下，如果某些复发是缘于耐药，这些耐药性的产生机制可能是短暂的，如下文所讨论。

## 部分耐药或药物协同作用

当疾病进展发生于患者接受多种药物联合治疗期间时，要判断耐药性的产生是针对其中一种，几种，或者所有药物（又或均未产生）是不可能的。于进展后在乳腺癌中继续使用曲妥珠单抗和在结直肠癌中继续使用贝伐单抗的效果或可被肿瘤仅对细胞毒性化疗药物产生了耐药性这一假设所解释。另一种可能是，当肿瘤对初始药物组合发生耐药时，被继续使用的药物可能由于与新加入组合的药物有协同作用而保持一些收益。在临床前模型中，西妥昔单抗被证明与不同的化疗药物联合使用具有协同作用，<sup>117,118</sup> 或可解释其在多线治疗中的疗效。这一协同作用很难在患者身上被观察到，如果每一种药物的单独作用无法被检验。有趣的是，一个这样的临床试验已在结直肠癌患者中得到不经意的开展。<sup>119</sup> 这个名为 EFC4584 的三臂 III 期临床试验评估了 463 名在接受伊立替康、5-FU 和醛氢叶酸（leucovorin）联合治疗中或治疗后短期内出现进展的转移性结直肠癌患者。这些患者被随机分配至三种方案：继续使用 5-FU 和醛氢叶酸并联合奥沙利铂，使用 5-FU 及醛氢叶酸，或使用单药奥沙利铂。三药联合的化疗方案带来了最佳生存收益；TTP 在三药化疗组为 4.6 个月，在双药化疗组为 2.7 个月（对比三药化疗组  $P < 0.0001$ ），而在单药奥沙利铂组为 1.6 个月（对比三药化疗组  $P = 0.03$ ）。<sup>119</sup> 这一趋势同样显示在 ORR 中，在三药、双药和单药化疗组分别为 9.9%、0% 和 1.3%（三药 vs. 双药组  $P < 0.0001$ ）。<sup>119,120</sup> 由此可见，“进展后协同作用”可能导致一种此前肿瘤已耐受的的药物重新有效。

**自发耐药逆转。**在没有药物选择或其他外源性刺激的情况下，纯系细胞可能发生自发的异质化，并表现出不同的胞内信号传导模式、增殖率以及药物敏感性。<sup>121-124</sup> 即便是肿瘤干细胞，也就是占小部分的在药物治疗期间持续存在的细胞亚群，也可能是波动的。<sup>125-128</sup> 例如，从黑色素瘤患者提取的致瘤细胞被发现是高度普遍存在的，并且其致瘤性与多种一般认定的干细胞标志物的表达无关，此外，表面标志物的表达在同谱系细胞中是可逆的，且不像肿瘤干细胞模型所提出的那样具有层级结构。<sup>125</sup> 在体外和体内实验中可以观察到耐药和药敏的类干细胞在药物选择存在或缺失的情况下发生循环转变。<sup>127,128</sup> Sharma 等从非小细胞肺癌细胞系中发现了一个被称为“persister”的类干细胞亚群，这些细胞能在几乎致死剂量的厄洛替尼处理下存活。Persister 细胞被发现可通过表观染色质修饰对药物产生短暂耐受性：在无药介质中，细胞自发重获药物敏感性，而类似的药物耐受细胞则可以重新产生，即便没有经过致死剂量的处理。由此可见，肿瘤细胞、假定存在的干细胞以及其他可能

的细胞可能具有动态的耐药性和不稳定的表型。这种动态的肿瘤异质性可能是肿瘤在波动的环境条件下的一种生存策略，但可以想象，同样的不稳定性可能为再次给药所利用以实现更多的肿瘤响应。

## 休药介导的肿瘤复敏。

### 耐药机制的逆转

休药期被认为是导致肿瘤对治疗恢复敏感的一个重要原因。事实上，停药后的耐药性丧失在体外实验中偶有报道，<sup>127,129-133</sup> 尽管这一机制难以在体内实验中得以证明。在肾细胞癌和肝细胞癌的动物模型中，已经对索拉菲尼或舒尼替尼产生抗药性的肿瘤在被移植到新宿主后显示出对药物重新敏感。<sup>134-13</sup> 体内耐药性的产生有时需要较长时间，癌细胞在这些宿主中短暂的倍增时间使得在疾病进展时休药不能成为改善疗效的有效措施。在一个激素依赖的乳腺癌模型中，在对芳香化酶抑制剂来曲唑（letrozole）已耐药的小鼠中可实现长达 6 周的治疗中断。<sup>137</sup> 中断治疗被发现可恢复肿瘤雌激素受体水平，使再次给药有效。这一策略已被正在进行的 III 期临床试验 SOLE（Study of Letrozole Extension）所采用。在临床前研究中，进行预先计划的脉冲式给药的治疗策略常被采用。尽管计划的休药期不受疾病进展影响，相比持续给药，这一策略已在众多动物模型中表现出增强并延长的抗肿瘤活性。<sup>139-141</sup> 对 BRAF 抑制剂维罗非尼（vemurafenib）获得性耐药的黑色素瘤细胞被发现依赖维罗非尼以持续增殖，并且，与直觉相悖，在停药后出现生长不利并导致肿瘤消退。<sup>142</sup> 在体内，间歇性的治疗被发现可延迟耐药

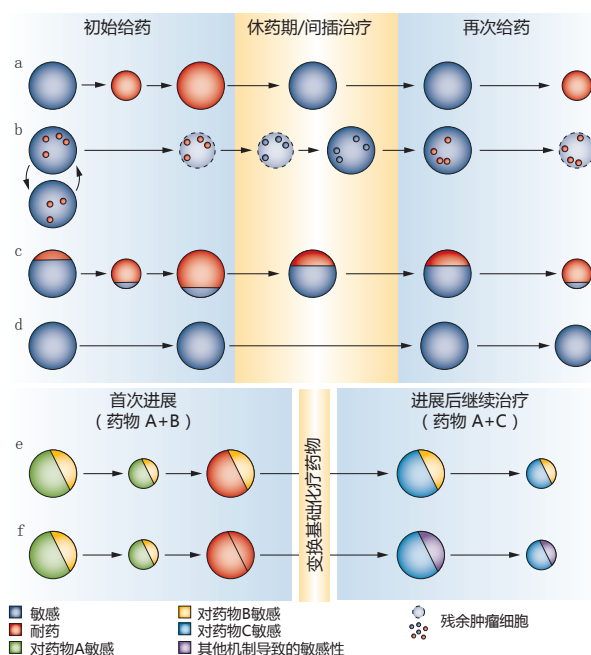


图 4：再次给药（a 格 -d 格）和进展后继续治疗（e 格 -f 格）中的耐药机制。a | 由不可传代的细胞适应性变化导致的耐药性可能被休药期逆转。b | 细胞在耐药和敏感状态间的自发转换使细胞在初始治疗中得以生存并对再次给药敏感。c | 快速生长/敏感细胞与缓慢生长/耐药细胞之间的比例改变造成肿瘤在休药期或间插治疗期间生长，但对再次给药敏感。d | 缓慢生长但未获得耐药性的肿瘤可能被基于 RECIST 错误地归类为疾病进展；因而，其对再次给药敏感。e | 在初始进展时肿瘤对用于进展后继续治疗的药物还没有获得耐药性；因而，转换基础化疗药物的同时继续使用另一种药物或者再次给予一种曾用药物可能有益。f | 肿瘤在疾病进展时对两种药物均耐药。进展后继续给予的药物与新加入的药物有协同作用，从而避开了先前建立的耐药机制。



性的出现，细胞对重新使用的维罗非尼仍然敏感。这一发现提示，对无药环境的适应可能逆转或延迟耐药性的发生，并可解释对再次给药的敏感。这一机制也可能与进展后继续治疗有关，如果药物不是持续给予的话。<sup>18,89,94,97</sup> 例如，在 BRiTE 试验中 30.8% 在进展后继续接受治疗的患者在重新接受贝伐单抗之前至少 28 天中断了贝伐单抗治疗。<sup>18</sup> 在 TML 试验中，长达 3 个月的治疗中断被允许，即便之后发生初始疾病进展。<sup>94</sup>

## 肿瘤动力学改变

治疗干预及随后的停药可能以一种可为再次给药所利用的方式促进或抑制一个异质性肿瘤中不同细胞的生长。对一个由快速生长和缓慢生长细胞组成的肿瘤，初始治疗将主要影响快速生长的细胞，引发临床响应。最终，缓慢生长的细胞将导致肿瘤进展，而如果治疗被中断，快速生长细胞的重新生长可为肿瘤响应再次治疗提供机会。除外治疗中断，一个间插的治疗也可能允许药敏细胞得以重新生长。<sup>58,68,80</sup> 类似的理论已被用于解释非小细胞肺癌对 EGFR TKI 再次给药的敏感，在该情况下获得性耐药通常被认为由诸如 T790M 的 EGFR 突变所导致。在对 EGFR TKIs 耐药的患者中观察到了疾病进展时具有 T790M 突变而 TKI 停用期间突变丢失的现象。而且，这些患者对再次给药敏感。<sup>143,144</sup> 由此可见，停用 TKI 可能减少 T790M 突变细胞的比例。<sup>132</sup> 即便是由敏感和耐药细胞混合组成的肿瘤对于治疗的响应也可能更类似敏感肿瘤，因为敏感细胞更高的生长抑制度和更短的倍增时间可能掩盖治疗对耐药细胞的作用。<sup>145</sup> 这一理论意味着即便是遗传性的耐药机制也可能是可逆的。

## 讨论

**临床发现总结.**正如以上及早先的文献所讨论的那样，再次给药及进展后继续治疗的策略在数量惊人的转移性癌症患者中可以是有效的。这些数据带来了一系列有趣的观察和提示。首先，无论疾病进展发生在治疗期间<sup>58,67,74,79</sup> 或治疗中断后<sup>26,35,40,44,55,146,147</sup>，进展后重新使用同样的药物可以带来进一步的临床收益。基于有限的现有数据，进展后继续治疗可能带来 OS 改善，而某些再次给药方案可以提供与持续治疗相似的长期收益。这些观察必须通过随机试验在更多的癌症类型中对更多的药物加以验证，以了解这种潜在功效的有效范围，并评估重复使用某药物相对转用其他治疗的效果。第二，再次给药策略似乎是广泛有效的（图 2），且并不区别抗肿瘤治疗的种类，<sup>27,34,57,67,79,148,149</sup> 肿瘤类型，<sup>13,23,37,44,55,67,74,79,150,151</sup> 针对的区域（遗传不稳定的肿瘤细胞或是遗传稳定的基质细胞）<sup>27,44,57,79,96</sup> 和进展类型（是否治疗期间）。<sup>44,79</sup> 进展后继续治疗则在多种肿瘤类型的靶向和化疗药物治疗中均显示出活性（图 3）。<sup>90,91,94</sup> 第三，从获得的高响应率来看，再次给药方案似乎对耐药克隆没有选择性，也不加速获得性二次耐药的发生。对于治疗停止后复发的情况可能尤其如此，在这些情况下再次给药往往引发最强的响应；不过，现有可用于比较不同类型的进展后对再次给药的响应从而证实这一点的数据还很有限。尽管进展后继续治疗方面的数据还不成熟，经典的耐药机制在这里似乎也并不适用。<sup>89,94,97</sup> 第四，在复发及治疗期间出现进展的情形中，重复使用的治疗之间的时间间隔被发现与对再次治疗的响应正相关（图 2b），<sup>26,34,40,79,147,151</sup> 这与在再次使用铂类药物的复发卵巢癌患者中已有的发现类似。<sup>13</sup> 我们不禁会猜想，治疗间一个长时间的间隔能增进耐药性的“逆转效应”。不过需要注意的是，较短时间的治疗干预可能对应更快进展的病情，并导致对任何治疗都较差和较短的响应。第五，对初始治疗的客观响应程度也与对再次治疗的响应相关，<sup>30,40,58,67,146,151</sup> 从而凸显了原发或固有耐药而非获得性耐药在治疗响应中的重要性。第六，再次治疗的 PFS 几乎总是更短，客观响应更弱（图 2a、b），<sup>20,34,40,58,67,79,152</sup> 提示耐药细胞最终在肿瘤中取得主导地位，导致治疗效果削弱——这也可能反映出的是肿瘤随时间推移恶性程度越来越高，后续的治疗较先前的治疗越来越无效。最后，对第一程治疗耐受的患者很可能对第二程同样的治疗也耐受。在再次给药的剂量下，药物毒性通常是非积累性的，<sup>27,35,39,55,67,72,79,146,151</sup> 尽管神经毒性药物可能是一个例外。

**对耐药的意义.**这些数据显示，在临床中耐药的定义和涵义必须被审慎地加以应用。在早期测试 P-糖蛋白拮抗剂与先前已为肿瘤耐受的细胞毒性化疗药物联用的单臂临床试验中，观察到的高响应率被解释为多药耐药逆转的证据，激起了数亿美元的进一步研发。<sup>153,154</sup> 随后的随机化 III 期临床试验显示这些拮抗剂并不带来收益，<sup>7,155,156</sup> 提示此前观察到的疗效可能是非故意的再次给药所带来的。尽管多数肿瘤学专家应该都会同意治疗期间快速的进展意味着耐药，但对于维持治疗后出现轻微进展或者治疗中断后出现进展的原因目前仍存争议。从现有的证据来看，早期的治疗中断（由于疾病进展之外的原因）在复发时似乎对耐药克隆没有选择性。如果治疗一直持续至疾病进展，我们仍不能肯定肿瘤已真正且永久耐药，除非已证明其对同一药物不再响应。清楚的是，RECIST 所定义的进展并不是一个对耐药克隆的有意义的甄别，也不是判断何时改变治疗方案的金标准。我们认为，这些概念，连同可逆或不稳定耐药这一观点应该在肿瘤学研究和临床实践中被给予更多的重视。

**对临床实践的意义.**暂时性或可逆性耐药的主要意义在于，进一步治疗中不应一律排除对患者曾经有效且耐受性良好的药物。这一可能性有很多潜在的好处。第一，如果一个接受长期治疗并承受不良副作用的患者希望休药一段时间，或许可以考虑早期中断治疗，而不用顾虑加速耐药、增加毒性、或潜在地危害 OS。由于对再次给药再响应的可能性大，通过减少总的治疗次数和赴院次数，进一步提高生活质量成为可能。第二，重复或继续某治疗的选项很大程度上增加了可用的治疗选择。当所有的治疗选项都已被穷尽，或者不存在标准治疗方案时，无限期地继续使用同样的药物或尝试再次给药可以作为可行方案。这一选项甚至在有其他药物可用的情况下也是可取的——考虑到新的药物实际效果未知并且毒性不同。一种新的药物可能只带来 PFS 或 OS 的些微改善，伴随的是潜在的生活质量降低。第三，在曾用药物专利已过期、价格低廉而新药物价格高昂的情况下，再次使用较廉价的药物从成本-收益的角度评估可能更为有利。在很多新肿瘤药物和病人护理的费用迅速增长的情况下，更经济、可承担的癌症治疗策略需求度高。<sup>157,158</sup> 考虑到对生存期的有限改善，在进展后继续使用一种高价药物，例如贝伐单抗或曲妥珠单抗，对于某些患者而言可能是困难的。最后，如果进展后继续治疗可渐进地改善患者转归，这对于临床试验设计有明确的意义。在检验某个试图改善 OS 的新药或新策略的试验中，在未能证明另一种治疗的收益的情况下，应该考虑在（预先定义的）轻微进展出现时允许继续用药。

**局限性.**是否有可能再次治疗或继续治疗在所有的肿瘤类型中对所有的药物都有效呢？在某些临床案例中，不可传代的耐药机制有可能发挥了作用，比如，当肿瘤显示出对同一类型的药物缺乏交叉耐药性时，如紫杉类和铂类药物分别在乳腺癌和卵巢癌中<sup>13,150</sup> 或者抗血管生成类 TKIs 在肾细胞癌中。<sup>77</sup> 这些策略在广泛的癌症类型和抗肿瘤药物中的整体成功——以及我们没能找到任何完全无效的的证据这一事实——提示不稳定的和不可传代的耐药机制在肿瘤医学中有重要作用。需要注意的是，当前的文献包含一大部分明确可能有偏倚的案例报告型研究。而在前瞻性研究中，选择偏倚——被选择接受再次治疗的病人往往体力状况和预后良好，且对初始治疗响应良好——可能导致对治疗策略效果的高估。此外，发表文献带来的偏倚也可能使结果进一步向这一表现有效性倾斜。

## 结论

尽管少数几个 III 期临床试验显示持续给予传统的最高耐受剂量化疗相比类似再次给药的方案不能改善生存期且降低生活质量，<sup>13,22,159,160</sup> 对于大多数新药的再次给药的真实性我们仍只能猜测。这一领域需要更多的研究。如果研究工作只注重识别和攻击肿瘤细胞内确定及稳定的变化，可能会错失对耐药性更细致复杂的解释。有必要进行关于再次给药和进展后继续治疗的临床前研究，目前这些研究还很少见。这类研究需要审慎地运用可能相关的癌症实验模式，例如体外剂量递增和克隆选择，并需要实现反映临床情境的实验模型，例如晚期转移



性疾病模型、<sup>161</sup> 遗传工程小鼠模型、或人肿瘤异种移植动物模型<sup>162</sup>。

需要进一步的临床研究来评估 RECIST 标准所定义的进展对后继生存期的意义，并考虑其他生长指标、基于时间的变化率、或新的测量方法是否对长期转归更有预测性。有必要进行设计合理的带恰当对照的 III 期临床试验来比较是否转换到一个新的治疗方案（传统策略）优于再次治疗的策略。基于本综述，且如在肾细胞癌中的临床试验所显示的那样，<sup>103</sup> 继续或重复某曾用治疗可能是测试一种新治疗的恰当对照。遗憾的是，在临床试验中如果治疗被暂时停止或新药不被提供，招募患者可能成为困难。一系列的问题有待未来的研究加以解决。当“耐药”发生于初始有效的持续低剂量节拍化疗中时，在疾病进展时中断治疗是否可以类似地逆转耐药表型？治疗剂量（最大耐受剂量化疗 vs. 低剂量化疗）和给药方案（剂量密集型给药 vs. 持续或节拍式给药）对于推迟或防止稳定的获得性耐药出现有何贡献？<sup>163</sup> 在什么情况下在本来的治疗中断期间给予某种维持治疗相比真正的休药期更有利于令肿瘤对治疗复敏？<sup>24,164,165</sup> 在进展后继续使用所有药物与替换基础化疗药物相比是否收益相同？（进展后）继续治疗是否优于按需治疗？

总之，肿瘤医学中有丰富的临床实例显示出暂时性耐药或进展与耐药并不等同。尽管在治疗期间或中断治疗后发生疾病进展，大量的患者对继续给予的或稍后再次给予的治疗仍然敏感。

这一类治疗策略对患者护理、治疗种类和时间的选择以及治疗的总体质量和费用有重要意义。这些认识恰恰显示出当前关于耐药的观念和对疾病进展的描述和处理方法的不足。

### 综述条件

使用诸如“*rechallenge*”、“*reintroduction*”、“*retreatment*”、“*intermittent*”、“*beyond progression*”、“*transient resistance*”、“*reversible resistance*”加上“*therapy*”、“*cancer*”、“*chemotherapy*”及“*drug*”等关键词在 PubMed 和 MEDLINE 数据库及 Google 对英文文献进行搜索。相关文献的引用、*ClinicalTrials.gov*、以及包括 ASCO（美国临床肿瘤协会年会）和 ESMO（欧洲临床肿瘤协会年会）在内的年度科学会议的摘要也被纳入考虑。本综述选择侧重讨论的药物的依据是在 2000 年起至 2013 年六月为止的期间内第一次有记录在案的关于再次给药或进展后继续治疗的研究。关于新的再次给药试验中较早前药物的信息请读者参考相关文献。

参考文献请参阅原文