

胃癌分子靶向治疗进展

张颖一 清水汪 王雅杰

胃癌是全世界第2大致死性癌症,每年约有100万新增胃癌病例。尽管外科技术在不断发展以及临床诊断手段和化疗策略也在不断更新,进展期胃癌和胃-食管交界部癌(GEJ)患者的临床生存率依然普遍较差,全球范围内的5年生存率为7%~14%。晚期胃癌普遍存在的不良预后必然会导致新的治疗策略的出现,特别是新的分子靶向药物的不断开发。这些分子靶向药物靶点包括多种癌症相关的受体及通路,例如表皮生长因子受体(EGFR)、血管内皮生长因子及其受体(VEGF及VEGFR)、胰岛素样生长因子受体(IGFR)、c-Met通路、细胞周期的途径,以及AKT-PI₃K-mTOR通路。本文将就参与进展期胃癌和胃-食管交界部癌的分子靶向治疗的最新进展做一综述。

一、细胞表面受体抑制剂

1. 表皮生长因子受体:肿瘤治疗中EGFR的抑制主要是通过2种完全不同的机制:①单克隆抗体(西妥昔单抗和曲妥珠单抗);②表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(吉非替尼、厄洛替尼和拉帕替尼)。表皮生长因子受体是细胞表面受体,为表皮生长因子家族成员(EGF家庭)的胞外蛋白配体。配体结合细胞外域导致EGFR的活化,然后发起一系列胞内信号途径,包括中央RAS/RAF/MAPK或AKT/mTOR途径。

2. 西妥昔单抗(cetuximab):是重组人/鼠嵌合型IgG₁单克隆抗体,可特异性结合正常细胞和肿瘤细胞的人类表皮生长因子受体胞外域,竞争性地抑制表皮生长因子和其他配体的结合,如转化生长因子- α 。此外,西妥昔单抗还可起到介导抗体依赖性细胞毒性(ADCC)的作用。现在西妥昔单抗已被批准应

用于晚期大肠癌(ACRC)和头颈部鳞癌的靶向治疗^[1]。在2010年的ASCO会上Albers等^[2]报道了N0147一项Ⅲ期临床结果试验,表明Ⅲ期KRAS野生型结肠癌患者无法从mFOLFOX方案联合西妥昔单抗中获益。同时多项Ⅱ期临床试验研究西妥昔单抗单药或联合各种化疗包括伊立替康、多西紫杉醇、顺铂、FOLFOX方案和FOLFIRI方案在晚期胃癌患者中的疗效。在大量前期研究中发现患者使用单药西妥昔单抗导致仅有5%的低缓解率,然而,联合伊立替康可达到62%肿瘤控制率^[3]。一项AIO的Ⅱ期临床显示西妥昔单抗联合FUFOX方案应用于晚期转移性胃癌有包括完全缓解在内大的较高缓解率(RR)^[4]。至疾病进展时间(TTP)为7.6个月,总生存时间(OS)为9.5个月。其中纳入统计的32例有组织标本的患者中仅1例为KRAS突变型。初治进展期胃癌或GEJ癌的患者使用西妥昔单抗联合不同的化疗方案如FUFOX/FOLFOX方案,顺铂/多西他赛或FOLFIRI方案之间取得44.0%~62.5%的肿瘤缓解率,至疾病进展时间(TTP)为5.5~8.0个月,总生存时间为9.5~16.0个月。目前,一项名为EXPEND大型Ⅲ期临床试验正在进行,意在评估应用希罗达/顺铂方案联合或不联合西妥昔单抗在晚期胃癌患者中的疗效。我们期待此项研究的最终结果。

3. 小分子靶向EGFR的酪氨酸激酶抑制剂:包括吉非替尼(ZD1839,易瑞沙)、厄洛替尼(OSI-774,特罗凯)以及EKB-569,这些小分子靶向药物最主要的不良反应如疲劳、腹泻、痤疮样皮疹,大部分患者均可耐受。厄洛替尼属于喹唑啉复合物家族,可抑制酪氨酸激酶活性。一项厄洛替尼用于胃食管交界和胃癌患者的Ⅱ期临床结果分层分析显示^[5](SWOG0127):在胃食管交界腺癌中未发现CR病例,3例已证实为PR病例,总有效率为9%,中位生存期为6.7个月;而在胃癌中未发现有效病例,中位生存期为3.5个月。这项结果显示,厄洛替尼可能对胃食管交界处腺癌更有效。

4. 曲妥珠单抗:是一种靶向HER-2的人源化单

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81072175;81102010);上海市卫生局科研项目(2009113);上海市重点学科建设项目(B905)

作者单位:200433 上海,第二军医大学附属长海医院(注:张颖一、清水汪为共同第一作者)

通讯作者:王雅杰,教授,博士生导师,主任医师,电子信箱:yajiewa0459@163.com

克隆抗体,HER-2 基因在大约 20% 的乳腺癌以及胃癌患者中有扩增,与肿瘤的高侵袭性与不良预后有关^[6]。另外,前期的临床数据均显示,无论是体内或是体外的胃癌模型中,抗 HER-2 治疗的单抗在抗肿瘤治疗方面均显示了非常好的疗效^[7]。1998 年和 2004 年由美国食品和药物管理局 (FDA) 分别批准用于治疗 HER-2 过度表达的进展期乳腺癌的一线治疗以及早期乳腺癌的辅助化疗。一个小型 II 期试验研究对 21 位初治的 HER-2/ErbB2 过度表达的进展期胃癌患者应用曲妥珠单抗。在这项试验中的整体有效率为 35% (CR/PR),病情稳定率为 17%,疾病控制达 52%^[8]。大型 III 期临床试验 (TOGA 试验) 报道了来自 24 国家的近 3800 例胃癌患者,其中 HER-2 过表达者占 22%^[9]。并且弥散型的远端胃癌 HER-2 阳性率较肠型、近端或胃食管交界处胃癌高。共 484 例 HER-2 过表达的胃癌患者加入组本试验,比较 5-FU 或希罗达加上顺铂化疗方案联合或者不联合曲妥珠单抗在胃癌中的疗效。TOGA 试验的主要研究终点为总生存,最终统计分析显示单独化疗组中位生存时间为 11 个月,而联合曲妥珠单抗组为 13.5 个月 ($P=0.0048$, HR = 0.77)。此研究中试验组有效率为 47%,而对照组有效率仅为 34%。两组间发生充血性心力衰竭事件没有差异,然而联合曲妥珠单抗组发生心脏功能下降者较多。此项研究显示,化疗联合 HER-2 靶向治疗将会使 20% ~ 25% 的胃癌患者受益。同时曲妥珠单抗在术前新辅助治疗中也具有重要意义。

5. 拉帕替尼是同时靶向 EGFR 和 HER-2/ErbB2 的酪氨酸激酶抑制剂:前期临床数据,在不同的体内体外胃癌模型中,拉帕替尼都显示一定的有效性,并由此诞生一系列评估其在胃癌患者治疗疗效的临床研究^[10]。临床上拉帕替尼联合希罗达对 HER-2 阳性的乳腺癌显示了一定的疗效。在胃癌的治疗中,有一项研究收入 47 例初治晚期胃癌患者,每天给予拉帕替尼 1500mg,尽管患者的耐受性良好,但仅有 12% 的有效率和 20% 患者达到疾病稳定。中位至治疗失败时间 (TTF) 和中位生存时间分别为 2 个月和 5 个月^[11]。此外,拉帕替尼用于已治疗过的胃或胃食管交界癌只有 2 个患者获得疾病稳定^[12]。

二、抗血管生成剂

新生血管的形成是癌症从局部发展为转移疾病的重要步骤之一。在促血管生成的刺激因子中,血管内皮生长因子 (VEGF 家族) 发挥关键作用。在血管

生成的体外模型中,VEGF 及其受体的相互作用可诱导内皮细胞的增殖在血管生成和新生血管的形成。在胃癌和胃食管交界处癌症患者血清中血管内皮生长因子与肿瘤转移和不良预后相关。近年很多以抑制肿瘤血管生成为目的的研究,其中最常见的是通过针对血管内皮生长因子 (VEGF) 及其受体 (VEGF 受体) 的单克隆抗体或酪氨酸激酶抑制剂来实现。目前,已经有一些抗血管生成的药物被研究并应用于临床试验。

1. 贝伐珠单抗 (bevacizumab): 是一种嵌合单克隆抗体,可以与血管内皮生长因子 (VEGF) 结合并阻止血管内皮生长因子与细胞表面受体的结合。贝伐单抗首先由 FDA 批准用于治疗晚期大肠癌 (ACRC),后来被批准用于非小细胞肺癌 (NSCLC)、肾癌和乳腺癌。AVAGAST 试验是一项针对贝伐单抗用于胃癌的大型 III 期临床试验,在化疗联合靶向血管内皮生长因子的贝伐单抗与化疗联合安慰剂组比较发现,贝伐单抗组的无进展生存期为 6.7 个月,相较对照组的 5.3 个月明显延长 ($P=0.004$); 缓解率方面,贝伐单抗组 46% 对比安慰剂组 37% 提高 9% ($P=0.032$),而总生存时间贝伐单抗组 12.1 个月对比 10.1 个月提高 2 个月,但是并没有统计学差异^[13]。亚组分析中发现相较于美国人及欧洲人,亚洲人在总生存方面获益甚微。而在不良反应方面,贝伐单抗组除了 3 ~ 5 级高血压发生率高于对照组,其余化疗常见不良反应并未明显增加。虽然 AVAGAST 试验在总生存时间方面没有取得满意的结果,这可能与亚洲入组患者中二线治疗的比例较高,使得影响了总体人群的研究结果,但对于是否存在某些生物标志可以指导临床应用贝伐单抗,依然需要等待进一步的解密。

2. 另外一些以抑制血管生成因子通路为策略的靶向药物可直接抑制 VEGF 的受体:这类药物大部分都由多种复合物组成,有特异针对 VEGF 受体的 PTK787/ZK222584 (瓦他拉尼) 或 SU5416; 也有既靶向 VEGF 受体同时也靶向其他酪氨酸激酶的药物,如 ZD6474 (凡德他尼) 及舒尼替尼。这类药物的疗效在不同肿瘤细胞系以及动物模型中得到了证实,其中也包括胃及胃食管交界癌,然而可用的临床数据依然有限。例如,同时靶向 VEGFR 和 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂 ZD6474 显示在原发胃癌模型中可以抑制肿瘤的生长,减少微血管密度并减缓肿瘤细胞的增殖。索拉非尼是一种有效的靶向 Raf 基因酪氨酸激酶抑制剂,同时抑制其他几个受体酪氨酸激酶包括 VEGFR

-2、VEGFR-3、PDGFR。一项Ⅱ期研究入组44例晚期胃癌或胃食管交界癌患者,研究索拉菲尼联合多西他赛及顺铂的组合疗效。在这项试验中的客观有效率是38.6%,其中包括1例完全缓解(CR为2.3%)。中位PFS为5.8个月,中位OS 14.9个月^[14]。

三、PI₃K/Akt/mTOR 通路抑制剂

在胃癌发生中涉及的另一个重要途径是细胞内的PI₃K/Akt/mTOR下游通路。在胃癌发生中,mTOR的活化可导致PTEN基因功能的缺失、PI₃K的基因突变或扩增、Akt的扩增以及AKT-mTOR通路相关监管蛋白的突变失活^[15]。

在胃癌患者中激活的Akt蛋白(29%)可促进细胞增殖、生长、存活,通过胞内蛋白磷酸化作用促进癌症发展的过程。临床前模型表明,磷酸化的AKT1在人类胃癌过度表达,其表达水平与肿瘤细胞分化水平和pTNM分期相关。随着参与PI₃K-AKT信号通路,mTOR向翻译调节器释放信号,编码细胞生长和促进细胞由G₁期向S期过渡的细胞周期进程所必需蛋白的mRNA。因为其在下游通路的核心地位,mTOR一直被当做抗肿瘤药物发展的重要靶标。

RAD001(依维莫司)是一种口服mTOR抑制剂。为评估RAD001单剂的疗效及安全性,一项针对晚期胃癌患者治疗的多中心Ⅱ期临床试验正在进行,初步结果表明,在持续8周评价过程中10/17人为SD。并且,这项治疗相关的不良事件均耐受性良好。目前有多项Ⅰ期临床试验正在进行,试图研究PI₃K和AKT抑制剂在不同类型肿瘤的作用。

四、其他机制的靶向药物

其他有潜力成为胃癌靶向治疗的药物包括:胰岛素样生长因子-I(IGF-I R)抑制剂;成纤维细胞生长因子(FGF)抑制剂;c-Met抑制剂;细胞周期相关的药物靶标;Aurora激酶抑制剂;POLO样激酶抑制剂;细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)抑制剂;后生变化抑制剂;组蛋白脱乙酰基酶(HDAC)抑制剂;下游信号抑制剂;热休克蛋白90(HSP 90)抑制剂;泛素-蛋白酶体通路抑制剂;COX抑制剂;基质金属蛋白酶(MMP)抑制剂。

近年以来恶性肿瘤的靶向治疗成为热门的研究课题,许多靶向药物从基础研究走向了临床应用。在肿瘤的发生发展过程中通常是多个靶标在同时发挥作用,几乎没有一种肿瘤类型是只有单一的治疗靶标,如果可同时抑制多个靶点意味着治疗将会更加有效。因此,发现新的靶点和多目标发展针对肿瘤的靶

向药物已经成为一个重要的发展方向。在胃癌的靶向治疗中,虽然只有一种靶向药物(曲妥珠单抗)通过了第三阶段的临床试验获得认证,但如抗EGFR单克隆抗体、抗VEGFR的单克隆抗体和其他分子靶向药物已经进行了一些Ⅱ期临床研究并取得了可喜的结果。在胃癌治疗中应用单克隆抗体贝伐单抗(血管内皮生长因子抑制剂)的Ⅲ期临床试验的终点研究OS虽然未取得理想结果,但这其中可能存在人种、肿瘤部位及病理类型的因素未完全纳入考虑,而它在次要终点PFS以及治疗的缓解率上均有所作为。同时在不良反应方面,不管是单独使用或与化疗联合,都有着很好的耐受性。而针对西妥昔单抗(EGFR抑制剂)的Ⅲ期临床尚在继续。

目前仍然有许多新的问题需要解决:①如何有效地检测出靶向药物的毒性不良反应;②如何准确评估临床治疗效果;③如何选择病人,以适应不同的有针对性的治疗;④如何合理使用有针对性的药物;⑤如何联合其他靶向药物及抗肿瘤药物。在这些问题上,我们尚需要做进一步的研究。

参考文献

- 1 Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer PJ, *et al.* Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor[J]. J Clin Oncol, 2004, 22:1201-1208
- 2 Alberts SR, Sargent DJ, Smyrk TC, *et al.* Adjuvant mFOLFOX6 with or without cetuximab (Cmab) in KRAS wild-type (WT) patients (pts) with resected stage III colon cancer (CC): results from NCCTG Intergroup Phase III Trial N0147 [J]. J Clin Oncol, 2010, 28: 18s
- 3 Woell E, Greil R, Eisterer W, *et al.* Oxaliplatin, irinotecan and cetuximab in advanced gastric cancer: Wst results of a multicenter phase II trial (AGMT Gastric-2) [J]. J Clin Oncol, 2008, 26:15
- 4 Lordick F, Luber B, Lorenzen S, *et al.* Cetuximab plus oxaliplatin/leucovorin/5-fluorouracil in first-line metastatic gastric cancer: a phase II study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) [J]. Br J Cancer, 2010, 102: 500-505
- 5 Dragovich T, McCoy S, Fenoglio-Preiser CM, *et al.* Phase II trial of erlotinib in gastroesophageal junction and gastric adenocarcinomas: SWOG 0127 [J]. J Clin Oncol, 2006, 24: 4922-4927
- 6 Cortés - Funes H, Rivera F, Alés I, *et al.* Phase II of trastuzumab and cisplatin in patients (pts) with advanced gastric cancer (AGC) with HER2/neu overexpression/amplification [J]. J Clin Oncol, 2007, 25:4613
- 7 Jørgensen JT. Targeted HER-2 treatment in advanced gastric cancer [J]. Oncology, 2010, 78: 26-33
- 8 Wainberg ZA, Anghel A, Desai AJ, *et al.* Lapatinib, a dual EGFR and HER2 kinase inhibitor, selectively inhibits HER-2-amplified human gastric cancer cells and is synergistic with trastuzumab in vitro

- and in vivo[J]. Clin Cancer Res, 2010 16: 1509 - 1519
- 9 Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, *et al.* Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2 - positive advanced gastric or gastro - oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open - label, randomised controlled trial [J]. Lancet, 2010, 376: 687 - 697
 - 10 Jørgensen JT. Targeted HER2 treatment in advanced gastric cancer [J]. Oncology, 2010, 78: 26 - 33
 - 11 Iqbal S, Goldman B, Lenz HJ, *et al.* S0413: a phase II SWOG study of GW572016 (lapatinib) as 1st line therapy in patients (pts) with advanced or metastatic gastric cancer[J]. J Clin Oncol, 2007, 25: 4621
 - 12 Hecht JR, Urba SG, Koehler M, *et al.* Lapatinib monotherapy in recurrent upper gastrointestinal malignancy: phase II efficacy and biomarker analyses[J]. Proc GI ASCO, 2008: 43

- 13 Kang Y, Ohtsu A, Van Cutsem E, *et al.* AVAGAST: A randomized, double - blind, placebo - controlled, phase III study of first - line capecitabine and cisplatin plus bevacizumab or placebo in patients with advanced gastric cancer (AGC) [J]. Journal of Clinical Oncology, 2010, 28(18): 18s(abstr LBA4007)
- 14 Sun W, Powell ME, O'Dwyer P, *et al.* A phase II study: combination of sorafenib with docetaxel and cisplatin in the treatment of metastatic or advanced unresectable gastric and gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma (ECOG 5203) [J]. J Clin Oncol, 2008, 26: 4535
- 15 Morgensztern D, McLeod HL. PI3K/Akt/mTOR pathway as a target for cancer therapy[J]. Anticancer Drugs, 2005, 16(8): 797 - 803

(收稿日期:2012 - 05 - 24)

(修回日期:2012 - 06 - 25)

NHEJ 途径修复 DSB 的研究进展

孟荣荣 应明真 王雅杰

一个活细胞的基因组时常受到来自内源性和外源性因素的损伤,包括活性氧和电离辐射损伤的风险。为维护基因组的完整性和预防癌症的发生,迅速和适当的修复受损 DNA 是必不可少的。DNA 双链断裂(DSB)是最有害的 DNA 损伤类型,并且是由一些化疗药物、电离辐射、紫外线辐射、微束激光、重离子辐照诱导^[1]。未受到保护的 DSB 周围遗传信息常导致细胞内核溶解活性缺失的风险,而 DSB 立即早期的反应对于准确的 DSB 修复和基因组维护是至关重要的。因此,为了及时和准确的维修,细胞必须迅速回应 DNA 双链断裂。NHEJ 主要是在哺乳动物细胞中的 DNA 双链断裂的修复过程。故本综述以下主要介绍 NHEJ 途径及其核心因素的研究进展。

一、哺乳动物中 DSB 修复途径的选择

在哺乳动物中,DSB 可以通过两种机制修复:同源重组(HR)和非同源末端连接(NHEJ)^[2]。HR 利用姐妹染色单体固定模板,因此只限于发生在细胞周期晚 S 和 G₂ 期。另一方面,NHEJ 能直接重新连接

两个断裂的 DNA 末端,从而不需要为 DSB 修复的同源序列。在当前的 DSB 修复研究的主要问题之一是细胞周期对于 HR 和 NHEJ 途径的依赖性选择的分子机制^[3]。NHEJ 的活跃贯穿整个细胞周期,而在 S 后期和 G₂ 期 HR 和 NHEJ 可共修复 DSB。HR 在所有生物体从细菌到人类是一个保守机制,并且在维护基因组稳定性中起着至关重要的作用^[4]。HR 通过利用一个完整的姐妹染色单体作为修复模板为 DSB 提供了高度精确的修复,因此,主要限于在哺乳动物中 S 后期和 G₂ 期。NHEJ 任意正常细胞周期起作用,在哺乳动物中是 DSB 修复的主要途径。

二、NHEJ 途径的研究进展

NHEJ 途径是指 DSB 在一些修复元件的参与下直接连接的修复过程。参与 NHEJ 的主要分子有 DNA - PK(一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,由催化亚基 DNA - PKcs 和两个辅助因子 Ku70 和 Ku80 组成的全酶)、DNA 连接酶 IV、X 射线修复交叉互补蛋白 4(XRCC4)等多个分子^[5]。在真核生物中,编码段的连接依赖 NHEJ,其包括多个生化事件^[6]。

NHEJ 的第 1 步涉及的异源二聚体的 Ku 蛋白结合于双链 DNA 的末端。DNA 结合 Ku 蛋白招募 DNA 依赖蛋白激酶催化亚基(DNA - PKcs),并激活其激酶活性。在体内 DNA - PK 底物的活性仍有待确定。有证据表明,DNA - PKcs 发生自身磷酸化,调节其

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81072175,81102010);上海市科委基金资助项目(06DZ19505,114119a7500);上海市卫生局科研项目(2009113,2011198);上海市重点学科建设项目(B905)

作者单位:200433 上海,第二军医大学附属长海医院肿瘤科

通讯作者:王雅杰,教授,博士生导师,主任医师,电子信箱:yajiewa0459@163.com