

晚期结直肠癌分子靶向治疗的研究进展

Advances of molecular targeted drugs in the treatment of advanced colorectal cancer

杨阳^{1,2}, 蔡全才^{1,3}, 邹多武¹, 杨龙² (1. 第二军医大学 长海医院 消化内科, 上海 200433; 2. 武警上海市总队医院 十病区, 上海 201103; 3. 第二军医大学 临床流行病学与循证医学中心, 上海 200433)

[摘要] 结直肠癌是人类最常见的恶性肿瘤之一, 分子靶向治疗药物近年来在对晚期结直肠癌患者的综合治疗中发挥了重要作用, 因此结直肠癌的靶向治疗已经成为临床研究的热点。目前晚期结直肠癌靶向治疗的代表药物主要有两大类, 一类是以血管内皮生长因子为作用靶点的贝伐单抗(bevacizumab)等药物, 通过抑制肿瘤血管的新生来抑制肿瘤的生长; 另一类是以表皮生长因子受体为作用靶点的西妥昔单抗(cetuximab)及帕尼单抗(panitumumab)等药物, 通过与肿瘤细胞表面的表皮生长因子受体特异性结合来竞争性阻断其与其他配体的结合来达到抑制肿瘤生长的目的。两类分子靶向治疗药物的作用靶点各不相同, 因此在临床治疗过程中所产生的疗效也不同, 且分子靶向治疗药物在临床上的应用尚存在许多问题有待进一步阐明。

[关键词] 结直肠癌; 分子靶向治疗; 单克隆抗体

[中图分类号] R735.3; R730.54

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2013)02-0247-05

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是人类最常见的恶性肿瘤之一, 男、女性发病率在全球恶性肿瘤发病率中分居第3 和第2 位^[1]。我国结直肠癌的发病形势也不容乐观, 估计每年有约 40 万新诊患者^[2]。就上海而言, 1973 - 2005 年期间结直肠癌的发病率呈明显上升趋势, 居市区肿瘤发病率的前5 位^[3]。尽管手术方式不断改进, 放疗手段、化疗药物不断更新, 但晚期结直肠癌的预后情况仍不乐观, 已经发生远处器官转移的晚期结直肠癌患者的5 年生存率仅为 8%^[4]。近些年来, 分子靶向治疗在结直肠癌的综合治疗中起到了举足轻重的作用, 分子靶向药物的不断出现改善了患者的治疗效果, 其与化疗药物联合应用进一步改善了患者的预后, 为晚期结直肠癌的治疗开辟了广阔的前景。目前常用的分子靶向治疗药物包括贝伐单抗(bevacizumab)、西妥昔单抗(cetuximab)、帕尼单抗(panitumumab, ABX-EGF)、瓦他拉尼(vatalanib)、吉非替尼(gefitinib)和厄洛替尼(erlotinib)等, 其作用靶点各不相同。现就它们各自发挥的不同抗癌作用和临床疗效作一综述。

1 抑制血管生成的靶向治疗

新生血管形成是肿瘤生长的关键因素, 不仅为肿瘤提供营养和氧气, 更是肿瘤细胞进入系统循环和转移的通路。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是目前发现的最为强大、专一的刺激血管内皮细胞增生的因子, 与肿瘤侵袭

性、微血管密度增加、疾病转移与复发有密切关系^[5]。VEGF 及其受体在正常组织低水平表达, 但在结直肠癌等许多恶性肿瘤中均有显著的高水平表达^[6]。VEGF 参与调节的肿瘤血管新生对于肿瘤的生长和转移都是必需的, 抑制这个过程就可能抑制肿瘤的生长。基于以上理论, VEGF 已成为抗肿瘤治疗的一个重要靶点。

1.1 贝伐单抗(bevacizumab)

贝伐单抗为商品名安维汀(Avastin), 是人源化的单克隆抗体。它的作用机制为: 以 VEGF 为靶点, 与内源性的 VEGF 竞争性结合 VEGFR, 抑制内皮细胞的有丝分裂, 减少新生血管的形成, 从而阻断肿瘤生长所需的血液、氧气和其他营养供应, 限制肿瘤的生长, 发挥抗肿瘤作用^[7]。Hurwitz 等^[8]报道了贝伐单抗联合化疗药物一线治疗晚期结直肠癌患者的 III 期临床试验结果, 815 例患者随机分为两组, 实验组接受贝伐单抗 + 化疗药物(伊立替康、氟尿嘧啶及亚叶酸钙, 403 例)治疗, 对照组为安慰剂 + 相同化疗药物(412 例), 两组客观有效率分别为 44. 8% 和

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 30771838)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 30771838)

[作者简介] 杨阳(1982 -), 男, 安徽省萧县人, 硕士, 主治医师, 主要从事晚期肿瘤临床综合治疗方面的研究。E-mail: yyandcg@sina.com

[通信作者] 蔡全才(Cai Quancai, corresponding author), E-mail: qccai@smmu.edu.cn

34.8%, 总生存期(overall survival, OS)分别为 20.3 个月和 15.6 个月, 疾病无进展生存期(progression-free survival, PFS)分别为 10.6 个月和 6.2 个月。不良反应中 III ~ IV 度出血的发生率分别为 3.1% 和 2.5%; 血栓栓塞发生率分别为 19.3% 和 16.1%; III 度蛋白尿均为 0.8%; III 度高血压分别为 10.9% 和 2.3%。其结果显示, 贝伐单抗联合化疗用于一线治疗晚期结直肠癌能延长总生存率和无瘤生存率, 提高客观有效率。正是基于这一研究, 2004 年 2 月 26 日美国食品和药品管理局正式批准贝伐单抗上市, 用于一线治疗晚期结直肠癌。另外 Sobrero 等^[9]对 209 名晚期结直肠癌患者给予贝伐单抗联合 FOLFIRI (氟尿嘧啶、亚叶酸钙和伊立替康) 方案治疗, 与单用 FOLFIRI 方案比较没有发现药物不良反应显著增加, 并且疗效优于不加用贝伐单抗的患者。然而近期多项 III 期临床试验^[10-11]表明, 贝伐单抗的远期疗效并不尽如人意, 停药后, 联用贝伐单抗实验组和单纯化疗对照组的 3 年 PFS 和 OS 均无明显差异。研究者建议在以后的临床试验中延长贝伐单抗的使用时间, 以观察疗效。但目前尚未类似临床试验报道, 可能是因为对治疗费用和耐药率增加的担心, 因此是否应长期服用贝伐单抗仍有待商榷。

1.2 PTK787/ZK 222584 (PTK/ZK, Vatalanib, 瓦他拉尼)

PTK787/ZK222584 是一种选择性的酪氨酸激酶抑制剂, 通过抑制 VEGFR 的酪氨酸激酶达到抑制血管和淋巴管生成的新型喹啉类的小分子化合物。它主要作用在于抑制 VEGFR-1 和 VEGFR-2, 对 VEGFR-3、c-KIT 和 PDGFR- β 也有抑制作用^[12]。但 Hecht 等^[13]进行的 III 期临床试验结果表明, PTK/ZK 联合 FOLFOX4 方案(氟尿嘧啶、亚叶酸钙和奥沙利铂)与单用 FOLFOX4 方案相比, 不能明显改善患者的 PFS 及 OS, 该结果与 Van 等^[14]进行的另外一项 III 期临床试验结果相似。因此对于 PTK/ZK 治疗晚期结直肠癌的疗效尚需进一步研究。

1.3 塞莱昔布(celecoxib)

环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2) 通过增加细胞增殖、抑制凋亡、促进肿瘤血管生成、调节细胞黏附性、增加肿瘤侵袭性、产生前列腺素 E2、破坏机体免疫监视功能等作用, 影响肿瘤的发生、发展和患者预后^[15]。COX-2 在大多数肿瘤患者中高表达, 因此被认为和肿瘤的发生密切相关^[16]。研究^[17]表明, 80% ~ 90% 的结直肠癌患者中存在 COX-2 高表达。塞莱昔布是一种选择性的 COX-2 抑制剂, 首先被应用于类风湿性关节炎和骨关节炎的治疗, 近年

来逐渐发现塞莱昔布有抗血管生成和阻断肿瘤细胞生长的作用^[18]。Jin 等^[19]将 90 例晚期结直肠癌患者分为两组, 实验组给予塞莱昔布联合 FOLFOX4 方案治疗, 对照组单用 FOLFOX4 方案, 结果提示实验组患者的 3 年生存率及生活质量均较对照组有显著改善。另有研究^[20]发现, 塞莱昔布能减轻卡培他滨化疗的不良作用, 如腹泻和手足综合征。

2 针对 EGFR 的靶向治疗

表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)在许多实体瘤中均有高表达, 其中在大肠癌中的表达率为 60% ~ 80%^[21]。且在分化程度低、恶性程度高并发生转移的结直肠癌患者中阳性表达率明显升高^[22]。因此, EGFR 高表达与肿瘤的预后不良密切相关, 阻断 EGFR 的信号转导, 可望抑制肿瘤细胞的生长、抑制肿瘤新生血管的形成、抑制肿瘤的侵袭和转移。

2.1 西妥昔单抗(cetuximab)

西妥昔单抗是一种 IgG1 单克隆抗体, 为人和鼠的 EGFR 单克隆抗体的嵌合体, 由鼠抗 EGFR 抗体和人 IgG1 的重链和轻链的恒定区域组成。西妥昔单抗与表达于正常细胞和多种癌细胞表面的 EGFR 特异性结合, 并竞争性阻断 EGFR 和其他配体的结合, 进而阻断受体的二聚化、TKP 磷酸化及信号转导; 西妥昔单抗还可以靶向诱导细胞毒免疫效应细胞作用于表达 EGFR 的肿瘤细胞, 从而发挥抗肿瘤活性^[24]。有文献报道^[25-26]肿瘤 *K-Ras* 基因的第 12 号和 13 号密码子突变后对西妥昔单抗的治疗均不敏感。因此美国国家癌症综合网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)专家组在修订的 2011 年结直肠癌指南中, 强烈推荐所有晚期结直肠癌患者均应进行 *K-Ras* 基因型检测。若已知密码子 12 和 13 有突变, 则不推荐使用西妥昔单抗, 因为不仅无效, 还会增加不良反应。在整个 NCCN 指南中都强调, 凡涉及西妥昔单抗的治疗均应仅限于 *K-Ras* 基因野生型。除了 *K-Ras* 基因以外, 目前用于预测抗 EGFR 单克隆抗体疗效的其他分子标志主要有 BRAF、PENT 及 PI3K 等。有研究提示 BRAF V600E 突变是 EGFR 靶向治疗的阴性预测指标^[27], PIK3CA 突变和 PTEN 表达减少可以引起结直肠癌对西妥昔单抗的耐药性^[28-29]。但上述研究结果需要更大规模的临床研究予以验证, 因此尚未作为临床用药指导。

2.2 帕尼单抗(panitumumab, ABX-EGF)

帕尼单抗也是 EGFR 的单克隆抗体, 与 EGFR

具有高度亲和性,可同时阻断表皮生长因子和肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α , TGF- α)与之结合,且半衰期更长^[30]。它与西妥昔单抗的不同之处在于帕尼单抗是完全人源化的表皮生长因子受体 IgG2 单克隆抗体。Peeters 等^[31]报道了一项帕尼单抗用于,治疗化疗失败的晚期结直肠癌患者的 III 期临床试验,结果显示帕尼单抗组的中位 PFS 明显优于对照组。

2.3 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂

目前比较常用的 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂有吉非替尼和厄洛替尼两种。吉非替尼是一个小分子苯胺喹啉化合物,可选择性地抑制 EGFR 酪氨酸激酶。研究显示,吉非替尼可以降低肿瘤组织中 EGFR 和细胞增殖标志 Ki-67 的表达,并可通过上调 p27 表达起到促进凋亡作用^[32]。但 Trarbach 等^[33]应用吉非替尼联合卡培他滨二线治疗晚期结直肠癌患者,结果提示不仅未能增加疗效,反而增加了毒性作用。Viéitez 等^[34]将 76 例晚期结直肠癌患者随机分为两组,实验组应用雷替曲塞联合吉非替尼,对照组单用雷替曲塞,结果提示两组的 PFS 无显著差异。实验^[35-36]表明,厄洛替尼安全剂量为每日 100 mg,但毒副作用仍然是阻碍厄洛替尼广泛应用于临床的主要障碍。

3 分子靶向治疗药物的联合应用

贝伐单抗与西妥昔单抗或帕尼单抗的作用靶点不同,两者联合应用是否可以进一步提高对患者的疗效? 国外有些学者进行了相关临床试验,却得到了令人意外的结果。Tol 等^[37]将 755 名晚期结直肠癌患者随机分为两组,实验组联合应用西妥昔单抗、贝伐单抗、卡培他滨及奥沙利铂;对照组联合应用贝伐单抗、卡培他滨及奥沙利铂。结果提示实验组较对照组不良反应多,PFS 也显著缩短。Hecht 等^[38]将帕尼单抗、贝伐单抗、奥沙利铂以及伊立替康联用作为实验组,贝伐单抗、奥沙利铂以及伊立替康联用作为对照组,得到了与 Tol 等研究相似的结果。因此,NCCN 专家组也在修订的 2011 年结直肠癌指南中,强烈反对同时应用贝伐单抗和西妥昔单抗或帕尼单抗。

4 结 语

晚期结直肠癌分子靶向治疗虽然在近几年显示出了一定的治疗效果,但靶向治疗药物的应用尚存在许多问题,如部分靶向治疗药物的作用机制尚未完全阐明,最佳剂量亦有待探索。另外靶向治疗药

物的安全性和有效性仍有待评估,与化疗药物联合治疗的最佳方案和疗程亦尚未明确。靶向治疗药物的作用靶点各不相同,联合应用的方案及安全性尚有待探索,上述问题都需要进一步的临床研究予以解决。

[参 考 文 献]

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics [J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69-90.
- [2] 沈琳. 结直肠癌外科治疗和靶向治疗研究进展 [J]. 循证医学, 2009, 9(3): 139-140.
- [3] 郑莹, 吴春晓, 金凡, 等. 上海市区 1973 至 2005 年癌症的发病趋势 [J]. 诊断学理论与实践, 2009, 8(1): 25-32.
- [4] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2009 [J]. CA Cancer J Clin, 2009, 59(4): 225-249.
- [5] Zhao HC, Qi R, Chen XX, et al. Microvessel density is a prognostic marker of human gastric cancer [J]. World J Gastroenterol, 2006, 12(47): 7598-7603.
- [6] Mattern J, Koomagi R, Vlom M. Association of vascular endothelial growth factor expression with intratumoral microvessel density and tumor cell proliferation in human epidermoid lung carcinoma [J]. Br J Cancer, 1996, 73(7): 931-934.
- [7] Park JW, Kerbel RS, Kelloff GJ, et al. Rationale for biomarkers and surrogate end points in mechanism-driven oncology drug development [J]. Clin Cancer Res, 2004, 10(11): 3885-3896.
- [8] Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer [J]. N Engl J Med, 2004, 350(23): 2335-2342.
- [9] Sobrero A, Ackland S, Clarke S, et al. Phase IV study of bevacizumab in combination with infusion fluorouracil, leucovorin and irinotecan (FOLFIRI) in first-line metastatic colorectal cancer [J]. Oncology, 2009, 77(2): 113-119.
- [10] Stathopoulos GP, Batziou C, Trafalis D, et al. Treatment of colorectal cancer with and without bevacizumab: A phase III study [J]. Oncology, 2010, 78(5/6): 376-381.
- [11] Allegra C, Yothers G, O'Connell MJ, et al. Initial safety report of NSABP C-08: A randomized phase III study of modified FOLFOX6 with or without bevacizumab for the adjuvant treatment of patients with stage II or III colon cancer [J]. J Clin Oncol, 2009, 27(20): 3385-3390.
- [12] Thomas AL, Morgan B, Dreves J, et al. Vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: PTK787/ZK222584 [J]. Semin Oncol, 2003, 30(3 Suppl 6): 32-38.
- [13] Hecht JR, Trarbach T, Hainsworth JD, et al. Randomized, placebo-controlled, phase III study of first-line oxaliplatin-based chemotherapy plus PTK787/ZK 222584, an oral vascular endothelial growth factor receptor inhibitor, in patients with metastatic colorectal adenocarcinoma [J]. J Clin Oncol, 2011, 29(15): 1997-2003.
- [14] Van Cutsem E, Bajetta E, Valle J, et al. Randomized, placebo-

- controlled, phase III study of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without PTK787/ZK 222584 in patients with previously treated metastatic colorectal adenocarcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(15): 2004-2010.
- [15] Yazawa K, Tsuno NH, Kitayama J, et al. Selective inhibition of cyclooxygenase-2 inhibits colon cancer cell adhesion to extracellular matrix by decreased expression of beta1 integrin [J]. *Cancer Sci*, 2005, 96(2): 93-99.
- [16] Chi X, Freeman BM, Tong M, et al. 15-Hydroxyprostaglandin dehydrogenase (15-PGDH) is up-regulated by flurbiprofen and other non-steroidal anti-inflammatory drugs in human colon cancer HT29 cells [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2009, 15, 487(2): 139-145.
- [17] Yamauchi T, Watanabe M, Kubota T, et al. Cyclooxygenase-2 expression as a new marker for patients with colorectal cancer [J]. *Dis Colon Rectum*, 2002, 45(1): 98-103.
- [18] Masferrer JL, Leahy KM, Koki AT, et al. Antiangiogenic and anti-tumor activities of cyclooxygenase-2 [J]. *Cancer Res*, 2000, 60(5): 1306-1311.
- [19] Jin CH, Wang AH, Chen JM, et al. Observation of curative efficacy and prognosis following combination chemotherapy with celecoxib in the treatment of advanced colorectal cancer [J]. *J Int Med Res*, 2011, 39(6): 2129-2140.
- [20] Lin EH, Curley SA, Crane CC, et al. Retrospective study of capecitabine and celecoxib in metastatic colorectal cancer: Potential benefits and COX-2 as the common mediator in pain, toxicities and survival? [J]. *Am J Clin Oncol*, 2006, 29(3): 232-239.
- [21] Porebska I, Harlozinska A, Bojarowski T. Expression of the tyrosine kinase activity growth factor receptors (EGFR, ERB B2, ERB B3) in colorectal adenocarcinoma and adenomas [J]. *Tumour Biol*, 2000, 21(2): 105-115.
- [22] 崔红霞, 冯一中. 大肠癌中 EGFR、nm23、Ki-67 的表达及临床意义 [J]. *临床与实验病理学杂志*, 2011, 27(6): 647-649.
- [24] Rivera F, Vega-villegas ME, López-Brea MF. Cetuximab, its clinical use and future perspectives [J]. *Anticancer Drugs*, 2008, 19(2): 99-113.
- [25] Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(14): 1408-1417.
- [26] Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(17): 1757-1765.
- [27] Tol J, Nagtegaal ID, Punt CJ. BRAF mutation in metastatic colorectal cancer [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(1): 98-99.
- [28] Perrone F, Lampis A, Orsenigo M, et al. PI3KCA/PTEN deregulation contributes to impaired responses to cetuximab in metastatic colorectal cancer patients [J]. *Ann Oncol*, 2009, 20(1): 84-90.
- [29] Jhawer M, Goel S, Wilson AJ, et al. PIK3CA mutation/PTEN expression status predicts response of colon cancer cells to the epidermal growth factor receptor inhibitor cetuximab [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(6): 1953-1961.
- [30] Foon KA, Yang XD, Weiner LM, et al. Preclinical and clinical evaluations of ABX-EGF, a fully human anti-epidermal growth factor receptor antibody [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 58(3): 984-990.
- [31] Peeters M, Price TJ, Cervantes A, et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(31): 4706-4713.
- [32] Daneshmand M, Parolin DA, Hirte HW, et al. A pharmacodynamic study of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor ZD1893 in metastatic colorectal cancer patients [J]. *Clin Cancer Res*, 2003, 9(7): 2457-2464.
- [33] Trarbach T, Reinacher-Schick A, Hegewisch-Becker S, et al. Gefitinib in combination with capecitabine as second-line therapy in patients with advanced colorectal cancer (aCRC): A phase I / II study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) [J]. *Onkologie*, 2010, 33(3): 89-93.
- [34] Viéitez JM, Valladares M, Peláez I, et al. A randomized phase II study of raltitrexed and gefitinib versus raltitrexed alone as second line chemotherapy in patients with colorectal cancer. (1839IL/0143) [J]. *Invest New Drugs*, 2011, 29(5): 1038-1044.
- [35] Bajetta E, Di Bartolomeo M, Buzzoni R, et al. Dose finding study of erlotinib combined to capecitabine and irinotecan in pretreated advanced colorectal cancer patients [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2009, 64(1): 67-72.
- [36] Kozuch P, Malamud S, Wasserman C, et al. Phase II trial of erlotinib and capecitabine for patients with previously untreated metastatic colorectal cancer [J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2009, 8(1): 38-42.
- [37] Tol J, Koopman M, Cats A, et al. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(6): 563-572.
- [38] Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T, et al. A randomized phase III B trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(5): 672-680.

[收稿日期] 2012 - 09 - 12

[修回日期] 2013 - 02 - 25

[本文编辑] 王莹, 黄静怡