

DOI:10. 3971/j. issn. 1000-8578. 2010. 06. 033

癌症靶向治疗中的个体化分子医学

胡 胜,于 丁,臧爱华

关键词:癌症;靶向治疗;个体化医学
中图分类号:R730. 54 文献标识码:A 文章编号:1000-8578(2010)06-0726-04

0 引言

癌症治疗中的最主要矛盾是癌症治疗反应的异质性,即使同一 TNM 分期的患者,预后也存在很大的差异,甚至截然不同,提示 TNM 分期不是选择癌症治疗的完美标准^[1]。

近十年来,生物标志可以将癌症患者进一步进行分层,从而提出了分子基础的个体化治疗,即根据每位患者的不同生物标志特征,制定个体化的治疗方案,给予患者最适当有效的治疗^[2]。新的靶向药物,如 Erlotinib (Tarceva), Gefitinib (Iressa) 和 Trastuzumab (Heceptin)等^[3]的出现,为癌症治疗提供了新的希望,但也存在明显的疗效异质性,因此同样需要生物标志优化个体化治疗。

1 易端沙(Gefitinib)和特罗凯(Erlotinib)的个体化生物标志

表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor,EGFR)小分子抑制剂(tyrosine kinase inhibitor,TKI)Gefitinib 和 Erlotinib 治疗 NSCLC 的敏感性与 EGFR 突变明显相关。EGFR 主要突变有:外显子 19 的缺失(4 个氨基酸:LREA),外显子 21 的 L858R 点突变,外显子 18 的 G719S 点突变,以及外显子 20 的 770 插入突变^[4]。

1.1 EGFR 突变与治疗的高敏感性

EGFR 激酶区域的突变仅限于某些亚型的 NSCLC,如不吸烟的亚洲女性,组织类型为腺癌和支气管肺泡癌。有突变的患者对 EGFR-TKI 治疗反应更好。大多数回顾性研究已经发现,EGFR 突变的 NSCLC 中,50%~80%对 Gefitinib、Erlotinib 有反应,近来来自亚洲的报道更高,超过 75%,而 Gefitinib、Erlotinib 不敏感的患者中突变率为 7%。提示突变是 Gefitinib、Erlotinib 敏感性增高的原因

之一。

1.2 EGFR 突变与治疗耐药

EGFR 突变虽然并不都导致 Gefitinib、Erlotinib 的敏感性提高,但还是 EGFR-TKI 耐药的原因之一。

1.2.1 原发耐药

近来的研究提示,EGFR 外显子 20 的插入性突变(D770_N771)可以使受体对 EGFR-TKI 的敏感性降低 100 倍,具有此突变的患者对 EGFR-TKI 治疗反应不明显。T790M 突变大多数导致获得性耐药,但也与原发耐药相关^[5];而且 T790M 突变与其他敏感性突变,如 L585R,同时存在时,癌症细胞对 EGFR-TKI 也是抵抗的。

K-ras 突变可能是 Gefitinib、Erlotinib 原发耐药的原因。EGFR 突变主要见于不吸烟者,而 K-ras 突变更常见于吸烟相关的癌症。因为 K-ras 突变总是发生于具有野生型 EGFR 的 NSCLC 中,所以难以区分对 EGFR-TKI 不敏感到底是因为 K-ras 突变,还是因为无 EGFR 突变。

其他 EGFR 下游分子也与 Gefitinib、Erlotinib 的耐药有关,如 Akt 的激活、IGFR1、ERBB3 和 ERBB2 也参与 Gefitinib 的耐药。然而,近来大样本研究发现,PTEN 和 IGFR1 的状态与 Gefitinib 的反应不相关。

1.2.2 获得性耐药

尽管在 EGFR 突变的 NSCLC 中,Gefitinib、Erlotinib 可以达到戏剧性的效果,但治疗后 6~12 月会发生获得性耐药。原因是 EGFR 外显子 20 的继发性突变——T790M,导致 EGFR 结构发生变化,使 TKI 与其结合出现位阻效应^[6]。一些研究者也认为,药物治疗之前 T790M 突变细胞即在患者体内存在,说明原发耐药和继发耐药的差别可能仅是 T790M 突变细胞的多少而已。

其他获得性耐药可能的机制包括,EGFR 运输的改变,突变 EGFR 的扩增,或者 EGFR 的下游信号分子的高表达。

1.3 Erlotinib 或 Gefitinib 的其他个体化生物标志

收稿日期:2008-10-22;修回日期:2009-05-27
作者单位:430079 武汉,湖北省肿瘤医院内科
通信作者:臧爱华,E-mail:aihuazang@hotmail.com
作者简介:胡胜(1971-),男,博士,副主任医师,主要从事癌症的分子机制研究

最近, Taguchi 等^[7] 使用血清标本的质谱分析 139 例使用 Gefitinib 的 NSCLC, 发现了 8 个特异的蛋白 m/z 特征(生物标志), 判断预后的准确性达 97.1%。然后对 2 个独立的使用 Erlotinib 或 Gefitinib 的人群进行确认, 发现使用此标志, 预后好的患者中位生存时间为 207 和 306 天, 预后差的为 92 和 107 天。血清标本临床易得, 所以此研究为 NSCLC 个体化治疗的真正临床实践开启了一扇大门。

2 爱必妥的个体化生物标志

爱必妥(Cetuximab)是嵌合型 IgG1 单克隆抗体, 可以阻止配体与 EGFR 细胞外区域结合, 诱导癌细胞的凋亡。由于 Cetuximab 是 IgG 的同型抗体, 因此还通过抗体依赖的细胞调节的细胞毒(ADCC)发挥抗肿瘤效果(包括其他单克隆抗体), ADCC 需要 IgG 的 Fc 段受体(FcγRⅢ)参与。

Lièvre 等^[8] 分析 89 例晚期结肠癌患者使用 Cetuximab 治疗与 K-ras 突变的关系发现, K-ras 突变的患者治疗效果差、生存时间短, 提示 K-ras 突变具有很高的预后价值。Khambata 等^[9] 对 110 例晚期结肠癌患者使用 Cetuximab 的研究也发现, EGFR 的配体 epiregulin (EREG) 和 amphiregulin (AREG) 高表达的患者, 疾病更容易受到 Cetuximab 控制 (EREG, $P = 0.000015$, AREG, $P = 0.000025$), 无疾病进展时间为 (EREG: 103.5 vs. 57 天, $P = 0.0002$; AREG: 115.5 vs. 57 天, $P < 0.0001$)。近来的大样本研究也发现 K-ras 未突变的患者疗效更好^[10]。

2007 年, Zhang 等^[11] 研究 39 例转移性结肠癌患者的 FCGR2A-H131R 和 FCGR3A-V158F 基因多态性, 发现两者均与无进展生存时间相关, 同时存在 2 个多态性的患者的中位 PFS 为 3.7 月, 而对照为 1.1 月。PENT 蛋白的丢失也与结肠癌患者的 Cetuximab 的治疗抵抗有关^[12]。此外, EGFR 的基因拷贝数目也与 Cetuximab 的疗效有关。

3 赫赛汀(Trastuzumab)的个体化生物标志

Trastuzumab 为人源化的单克隆抗体, 用于治疗 HER2 过表达的转移性乳腺癌。Trastuzumab 的机制包括诱导抗体依赖的细胞毒(ADCC)、抑制 HER2 胞外区结构域的脱落、抑制 PI3K/AKT 生存信号及阻止 HER2 异二聚体形成。在 EGFR 家族中含有 EGFR、HER2、HER3 和 HER4, 一旦与配体结合, 优先与 HER2(不包括本身)结合形成异二聚体, 诱导受体酪氨酸激酶活性, 然后通过 MAPK

和 PI3K 通路激活下游信号分子。虽然 Trastuzumab 会减少通过此通路的 HER2 调节的信号, 但不会减少其他受体分子传递的信号。因此即使存在 Trastuzumab 时, EGFR/HER3 和 EGFR/EGFR 二聚体也会启动 MAPK 和 PI3K 信号。PI3K/Akt 和 Ras/MAPK 的下游信号分子有 IGF1R。研究发现在高表达 HER2 和 IGF1R 的乳腺癌细胞中, Trastuzumab 会丢失抑制肿瘤细胞生长的作用。当使用 IGF1R 阻断剂 IGFBP3 后, 生长抑制则恢复。其他研究也发现 IGF1R 可以直接导致 HER2 磷酸化, 而且在耐药细胞中, IGF1R 的激活更加迅速^[13]。提示 PI3K/Akt 和 Ras/MAPK 信号的旁路激活是 Trastuzumab 耐药的原因之一。

Berns 等^[14] 发现, 乳腺癌细胞系 BT-474 敲除 PENT 基因后对 Trastuzumab 的敏感性下降, 而且, 对 8 000 个基因进行检测发现, 仅仅 PENT 基因参与耐药, 提示 PENT 基因是临床上原发或继发性 Trastuzumab 耐药的主要原因之一。随后, 对 55 例使用 Trastuzumab 单药和联合治疗的乳腺癌患者研究发现, 10 例 PIK3CA 外显子 20 的 H1047R 和 4 例外显子 9 的 E542K 和 E545K 突变, 突变患者的无疾病进展时间更短 ($P = 0.052$)。

膜相关糖蛋白 mucin-4 (MUC4) 可以模拟 HER2, 阻止 Trastuzumab 靶分子的有效结合。在 Trastuzumab 耐药细胞系 JIMT-1 中存在 HER2 扩增, 发现 mucin-4 蛋白水平与 Trastuzumab 结合能力存在负相关。敲除 MUC4 基因后可明显增加 JIMT-1 细胞对 Trastuzumab 的治疗反应。因此作者推测, 高 MUC4 水平占据了 HER2 上 Trastuzumab 结合位点, 导致药物与治疗靶点之间出现空间位阻。

Trastuzumab 也通过 ADCC 发挥抗肿瘤作用, 在 Fc 段受体缺乏的小鼠, Trastuzumab 的抗肿瘤活性明显下降。Musolino 等^[15] 对 54 例 HER-2 阳性的转移性乳腺癌患者, 采用 Trastuzumab + 紫杉类药物一线治疗, 34 例非选择的患者仅仅使用紫杉类药物一线治疗作为对照。发现 FcγRⅢ a-158 V/V 基因型患者有明显高的客观反应率 (9/11 vs. 11/26 vs. 6/17, $P = 0.03$) 和无病进展时间 (15, 11.1, 和 12.9 月), FcγRⅡ a-131 H/H 基因型也有如此结果, 但无统计学意义。ADCC 分析发现, V/V 和 R/R 基因型均有更高的 Trastuzumab 调节的细胞毒反应。

Beauchair 等^[16] 发现, HER2(Ile655Val) 的基因多态性导致乳腺癌细胞的侵袭性更高, 61 例使用 trastuzumab 治疗的晚期乳腺癌患者中, 心脏毒性与

Ile/Val 基因型相关,但与疗效无关。最近发现,HER2 的另一个多态性 p95HER2 表达患者使用 trastuzumab 的有效率为 11%,而正常为 57%。

4 舒尼替尼(Sunitinib)的个体化生物标志

Sunitinib 多靶点的酪氨酸激酶抑制剂,2006 年被 FDA 批准用于治疗胃肠道间质细胞瘤 GIST 和晚期肾癌。

在肾癌、复发的乳腺癌、不能切除的 GIST 和神经内分泌肿瘤中使用 Sunitinib 后,VEGF 明显上升,而 VEGFR2 水平明显下降,在乳腺癌中,VEGFR3 下降越明显,总体生存时间越长;而在胰岛细胞肿瘤中,无疾病生存时间更长;提示 VEGFR3 是预测 Sunitinib 疗效的生物标志。在乳腺癌患者中,干细胞因子受体(KIT)水平随 Sunitinib 治疗时间延长而减低,而 KIT 水平越低的患者无疾病进展时间和总体生存时间($P < 0.0001$ 和 $= 0.0194$)越长。相反,如果治疗后 VEGF 水平较高的患者一旦中断 Sunitinib 治疗后肿瘤会出现爆发性的生长^[17]。

5 伊马替尼(Imatinib)的个体化生物标志

Imatinib 是 Bcr-Abl 酪氨酸激酶的竞争性抑制剂,主要用于治疗慢性髓性白血病和胃肠道间质细胞瘤(GIST)。Imatinib 虽然具有令人惊奇的疗效,但仍然有约 20%~25%的患者出现疾病进展^[18]。

Imatinib 是 P 糖蛋白调节泵的底物,P 糖蛋白主要由多药耐药 ABCB1 基因编码,此基因的功能在不同个体间变异很大,可能是 Imatinib 治疗疗效差异的原因。Dulucq 等^[19]对 90 例慢性髓性白血病使用 Imatinib 400 mg 治疗 12 月,发现多药耐药基因 ABCB1 的 1236T/T 基因型对 Imatinib 的反应率为 85%,而其他基因型 CC 为 40.7%,CT 为 52.6%, $P = 0.008$ 。在 G2677T/A 多态性中,含 G 等位基因与疗效差相关,有效率为 77.8%(TT/TA)比 47.1%(GG/GA/GT), $P = 0.018$ 。1236C-2677G-3435C 单倍体个体的反应率更低,提示此基因多态性可以优化 Imatinib 的治疗。

促进药物进入细胞的分子也会影响药物的活性,多特异性有机阳离子转运蛋白(polyspecific organic cation transporter, OCT)就是其中的一个。OCT1 会转运 Imatinib 进入细胞内,而 OCT1 的基因多态性会改变 OCT1 的转运功能。Thomas 等发现抑制 OCT1 会明显减少 Imatinib 在细胞内的浓度,但对 6 个 CML 患者分析发现,OCT1 表达与患者的预后无相关,近来 Hu 等^[20]也有相似研究结果。

在 CML 细胞系中,BCR-ABL 高表达与 Ima-

tinib 抵抗有关,但临床研究很少有这方面的报道。BCR-ABL 扩增首先在 11 个获得性 Imatinib 耐药的患者中发现,此后的病例报告也发现 BCR-ABL 扩增和 Ph 染色体拷贝数增多与预后差相关。但对 66 例原发和继发耐药患者研究发现,仅仅 2 例存在 BCR-ABL 扩增。

Gorre 等分析了 11 例 Imatinib 治疗后复发的患者,发现仅 3 例患者存在 BCR-ABL 扩增,而 9 个患者中 6 个存在 ABL 激酶的 944 位点存在点突变, T315I,导致与 Imatinib 结合存在障碍。目前已经有 50 多个突变被发现,这些突变是否会导致疾病进展还有待探讨。

Heinrich 等^[21]对 147 例晚期 GIST 患者进行 KIT 或 PDGFRA 突变与 Imatinib 耐药的关系发现,耐药的肿瘤有高水平的 KIT,激酶的继发突变很少见于原发耐药而多见于继发耐药(10% vs. 67%, $P = 0.002$)。使用 RNA 干扰技术发现, Imatinib 耐药的肿瘤主要依赖 KIT 激活下游的信号通路。

同样,在滤泡型 NHL 中,FCGR3A-158V 等位基因与 IG1 有更好的抗体亲和力,反应率为 90%和 51%。对 43 例使用 Rituximab 的滤泡型 NHL,也发现此基因多态性是 Rituximab 有效的标志,但在 30 例 B 细胞的慢性淋巴细胞白血病中, FcγRⅢ的 2 个多态性不能预计治疗反应^[22]。K-ras 突变也与 Rituximab 的疾病控制率低有关。

6 展望

癌症的内科治疗已经发展了 60 年,未来将设计药物临床试验,使用基因组、蛋白组学方法,识别可能对药物有效的患者人群,以避免不必要的费用和不良反应,还应该设计良好的随机对照的前瞻性研究,而且各种微阵列的分析平台也需要统一。

总之,对治疗的选择,应采取更加个体化的模式,而且相信更多药物的生物标志将会被发现。

参考文献:

- [1] Ludwig JA, Weinstein JN. Biomarkers in cancer staging, prognosis and treatment selection[J]. Nat Rev Cancer, 2005, 5(11):845-856.
- [2] Bild AH, Yao G, Chang JT, et al. Oncogenic pathway signatures in human cancers as a guide to targeted therapies[J]. Nature, 2006, 439(7074):353-357.
- [3] Zureikat AH, McKee MD. Targeted therapy for solid tumors: current status[J]. Surg Oncol Clin N Am, 2008, 17(2):279-301.
- [4] Sharma SV, Bell DW, Settleman J, et al. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2007, 7(3):169-181.

(2): 167-170.

[8] Cloughesy TF, Yoshimoto K, Nghiemphu P, et al. Antitumor activity of rapamycin in a phase I trial for patients with recurrent PTEN-deficient glioblastoma[J]. *PLoS Med*, 2008, 5(1): e8.

[9] Cristofanilli M, Budd GT, Ellis MJ, et al. Circulating tumor cells, disease progression, and survival in metastatic breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(8): 781-791.

[10] Shaffer DR, Leversha MA, Danila DC, et al. Circulating tumor cell analysis in patients with progressive castration-resistant prostate cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(7): 2023-2029.

[11] Nagrath S, Sequist LV, Maheswaran S, et al. Isolation of rare circulating tumour cells in cancer patients by microchip technology[J]. *Nature*, 2007, 450(7173): 1235-1239.

[12] Potti A, Dressman HK, Bild A, et al. Genomic signatures to guide the use of chemotherapeutics[J]. *Nature Med*, 2006, 12(11): 1294-1300.

[13] Coombes KR, Wang J, Baggerly KA. Microarrays: retracing steps[J]. *Nature Med*, 2007, 13(11): 1276-1277.

[14] Thomas RK, Nickerson E, Simons JF, et al. Sensitive mutation detection in heterogeneous cancer specimens by massively parallel picoliter reactor sequencing[J]. *Nature Med*, 2006, 12(7): 852-855.

[15] Thomas RK, Baker AC, DeBiasi RM, et al. High-throughput oncogene mutation profiling in human cancer[J]. *Nature Genet*, 2007, 39(3): 347-351.

[16] Rikova K, Guo A, Zeng Q, et al. Global survey of phosphotyrosine signaling identifies oncogenic kinases in lung cancer[J]. *Cell*, 2007, 131(6): 1190-1203.

[17] Mehrian-Shai R, Chen CD, Shi T, et al. Insulin growth factor-binding protein 2 is a candidate biomarker for PTEN status and PI3K/Akt pathway activation in glioblastoma and prostate cancer[J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2007, 104(13): 5563-5568.

[18] Saal LH, Johansson P, Holm K, et al. Poor prognosis in carcinoma is associated with a gene expression signature of aberrant PTEN tumor suppressor pathway activity[J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2007, 104(18): 7564-7569.

[19] Bild AH, Yao G, Chang JT, et al. Oncogenic pathway signatures in human cancers as a guide to targeted therapies[J]. *Nature*, 2006, 439(7074): 353-357.

[编辑校对: 贺文]

(上接第 728 页)

[5] Sequist LV, Lynch TJ. EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors in Lung Cancer: An Evolving Story[J]. *Annu Rev Med*, 2008, 59: 429-442.

[6] Bell DW, Gore I, Okimoto RA, et al. Inherited susceptibility to lung cancer may be associated with the T790M drug resistance mutation in EGFR[J]. *Nat Genet*, 2005, 37(12): 1315-1316.

[7] Taguchi F, Solomon B, Gregorc V, et al. Mass spectrometry to classify non-small-cell lung cancer patients for clinical outcome after treatment with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: a multicohort cross-institutional study[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2007, 99(11): 838-846.

[8] Lièvre A, Bachet JB, Boige V, et al. KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(3): 374-379.

[9] Khambata-Ford S, Garrett CR, Meropol NJ, et al. Expression of epiregulin and amphiregulin and K-ras mutation status predict disease control in metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(22): 3230-3237.

[10] 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.

[11] Zhang W, Gordon M, Schultheis AM, et al. FCGR2A and FCGR3A polymorphisms associated with clinical outcome of epidermal growth factor receptor expressing metastatic colorectal cancer patients treated with single-agent cetuximab[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(24): 3712-3718.

[12] 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.

[13] Wang Q, Greene MI. Mechanisms of resistance to ErbB-targeted cancer therapeutics[J]. *J Clin Invest*, 2008, 118(7): 2389-2392.

[14] Berns K, Horlings HM, Hennessy BT, et al. A functional genetic approach identifies the PI3K pathway as a major determinant of trastuzumab resistance in breast cancer[J]. *Cancer Cell*, 2007, 2(4): 395-402.

[15] Musolino A, Naldi A, Bortesi B, et al. Immunoglobulin G fragment C receptor polymorphisms and clinical efficacy of trastuzumab-based therapy in patients with HER-2/neu-positive metastatic breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(11): 1789-1796.

[16] Beauclair S, Formento P, Fischel JL, et al. Role of the HER2 [Ile655Val] genetic polymorphism in tumorigenesis and in the risk of trastuzumab-related cardiotoxicity[J]. *Ann Oncol*, 2007, 18(8): 1335-1341.

[17] Faivre S, Demetri G, Sargent W, et al. Raymond E. Molecular basis for sunitinib efficacy and future clinical development[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2007, 6(9): 734-745.

[18] Apperley JF. Part I: mechanisms of resistance to imatinib in chronic myeloid leukaemia[J]. *Lancet Oncol*, 2007, 8(11): 1018-1029.

[19] Dulucq S, Bouchet S, Turcq B, et al. Multidrug resistance gene (MDR1) polymorphisms are associated with major molecular responses to standard-dose imatinib in chronic myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2008, 112(5): 2024-2027.

[20] Hu S, Franke RM, Filipski KK. Interaction of imatinib with human organic ion carriers[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(10): 3141-3148.

[21] Heinrich MC, Corless CL, Blanke CD, et al. Molecular correlates of imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(29): 4764-4774.

[22] van't Veer LJ, Bernards R. Enabling personalized cancer medicine through analysis of gene-expression patterns[J]. *Nature*, 2008, 452(7187): 564-570.

[编辑: 贺文; 校对: 周永红]