

肿瘤基因检测与分子靶向治疗

张琨琨¹综述, 攀伟奇²审校(1. 第三军医大学第二附属医院, 重庆 400037; 2. 重庆市肿瘤研究所 400030)

【关键词】 肿瘤基因; 分子靶向治疗; 肿瘤治疗

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2012. 22. 049 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2012)22-2871-03

近年来,随着肿瘤相关基础研究进展和一些技术方法的成熟和应用,如分子遗传、信号转导、生物信息学、蛋白质组学、基因组学、DNA 重组、杂交瘤技术和生物芯片技术等,肿瘤分子靶向治疗进展迅速。自 1997 年 11 月美国食品药品监督管理局(FDA)批准利妥昔单抗用于非霍奇金淋巴瘤的靶向治疗以来,靶向治疗新药不断出现,现在应用于临床的肿瘤分子靶向治疗药物已有 20 余种,还有更多的靶向药物在研发之中^[1-2]。分子靶向治疗药物为肿瘤治疗提供了新的治疗方法和手段,取得了良好的临床疗效。由于靶向治疗药物作用的靶靶为肿瘤细胞中特定靶分子,有较高的特异性和选择性,在临床应用中其效果存在很大的个体差异,有的病例可能效果很好,而部分病例可能无效。因此,基于肿瘤分子靶标的基因检测应运而生,对于肿瘤靶向治疗药物的选择具有重要意义^[3-4]。本文就肿瘤靶向治疗及其基因检测方面的进展综述如下。

1 肿瘤分子靶向治疗

1.1 肿瘤分子靶向治疗的概念 肿瘤分子靶向治疗是以肿瘤细胞中特定的分子为靶点,通过药物与之特异结合,阻断或影响其功能,从而特异性地抑制肿瘤细胞增殖、侵袭和转移,促进其凋亡或死亡的治疗方法。分子靶向治疗的靶点可以是蛋白或基因片段,这些靶点分子在肿瘤的发生、生长、代谢、信号转导、细胞凋亡等方面起重要作用,而对正常细胞影响相对较小^[5]。如信号转导或血管生成中的关键分子。靶向治疗药物可以是生物大分子,如单克隆抗体,也可以是设计、合成的小分子化合物或核苷酸序列,以及天然化合物等。理想的分子靶向药物应具备的特点:(1)高特异性,能与靶分子特异结合;(2)高亲和力,与靶分子结合时呈高亲和力;(3)相对分子质量小,更容易到达肿瘤组织;(4)结构稳定,有利于延长药物在体内的半衰期;(5)低免疫原性,避免与宿主发生免疫反应。

1.2 肿瘤分子靶向治疗药物分类 目前尚无统一的分类方法,主要有以下几种分类方法:按作用的靶分子分类,如作用于表皮生长因子受体(EGFR)的靶向药物;按药物分子大小分类,如单克隆抗体和小分子化合物;按作用机制分类,如抗血管生成靶向药物。现在临床上主要根据分子大小和结构不同将靶向药物分为:(1)单克隆抗体;(2)小分子化合物;(3)微小核苷酸;(4)短肽类。现在应用于临床的主要为前两类,后者正在研发中,是有潜力的靶向治疗药物^[6]。目前已上市的分子靶向治疗药物有 20 余种,见表 1。

1.3 目前分子靶向治疗主要靶分子 理想的肿瘤靶点具有以下特点:(1)对恶性表型非常关键的大分子;(2)在肿瘤细胞中高表达而在正常组织细胞中不表达或低表达;(3)易于在临床标本中重复检测。靶向药物作用的靶分子主要有以下几类:(1)肿瘤特异性或相关抗原,如前列腺特异性抗原;(2)膜表面相关抗原,如 CD20、CD33、CD52 等;(3)细胞因子受体,特别是与信号转导有关的分子;(4)EGFR;(5)血管内皮生长因子受

体;(6)胰岛素样生长因子受体。

EGFR 是一种广泛分布于人体组织细胞膜上的多功能糖蛋白,是 HER/ErbB 家族的 4 个成员之一。HER/ErbB 家族成员包括:HER1、HER2、HER3 和 HER4。EGFR 与其配体结合后在细胞表面形成同源或异源二聚体,激活其下游的 3 条主要信号通路:Ras2-Raf2 MAPK 通路、磷脂酰三磷酸肌醇和丝苏氨酸蛋白激酶、Janus 激酶-信号转导与转录激活子途径通路^[7]。EGFR 是目前大部分小分子酪氨酸激酶抑制剂(TKI)的靶分子,其表达水平甚至突变状态决定了靶向药物(如吉非替尼)是否有效^[8-9]。

2 靶向药物的选择

与传统的细胞毒药物不同,分子靶向治疗药物具有高度特异性,其作用和疗效除了药物本身外,很大程度上还取决于其作用的靶分子在肿瘤细胞中的表达与否及其表达水平和突变情况。因此,分子靶向药物在临床应用中选择合适的患者对取得好的效果非常重要。对吉非替尼疗效的个体差异的认识过程及 EGFR 突变检测预测其疗效成功充分说明了基因检测对靶向药物选择的重要性^[10]。

2.1 EGFR 突变与吉非替尼疗效 吉非替尼是一种选择性 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂,能竞争性地与 EGFR 酪氨酸激酶结合,抑制酪氨酸激酶活性,进而阻断 EGFR 介导的肿瘤细胞信号传导,抑制肿瘤细胞的增殖与转移,促进肿瘤细胞的凋亡。2003 年 5 月美国 FDA 批准吉非替尼应用于临床。吉非替尼在非小细胞肺癌患者中进行的 I 和 II 期临床研究,取得了很好效果,随后进行了 INTACT1 和 INTACT2 研究,结果令人失望,在常规化疗中加入吉非替尼并不比单纯常规化疗更能改善生存^[11]。因此,美国 FDA 限制了吉非替尼在非小细胞肺癌(NSCLC)的应用。但一些研究发现,吉非替尼的疗效存在较大的个体差异,这种个体差异引起了人们的广泛重视。只有少数局部晚期 NSCLC 患者对吉非替尼疗效显著,大多数 NSCLC 患者疗效不佳。临床试验还发现,在 NSCLC 患者中,女性、非吸烟和肺腺癌患者吉非替尼的疗效较好。这种疗效差异也存在于不同种族之间,如日本人群吉非替尼的疗效优于西方人群^[12]。因此,了解吉非替尼疗效的个体差异的分子机制,寻找能预测药物疗效的指标对于吉非替尼个体化治疗有重要意义。吉非替尼虽然是 EGFR 的抑制剂,但大量研究表明,吉非替尼疗效与 EGFR 的表达量无关。进一步的研究发现,吉非替尼有效者大都存在 EGFR 突变,而无效者多无 EGFR 突变,而且,日本女性肺腺癌发生 EGFR 的比例最高。目前已经证实有 EGFR 突变与吉非替尼的疗效相关,是预测吉非替尼疗效的最佳指标^[13]。EGFR 基因包括 28 个外显子,外显子 18~21 是 EGFR 基因酪氨酸激酶三磷酸腺苷结合位点的编码区,吉非替尼治疗相关的 EGFR 突变多发生在这一区域。最常见的突变为外显子 19 的缺失和外显子 21 的点突变,二者约

占有 EGFR 突变的 85%~90%。有研究还发现,外显子 19 突变者比 21 突变者对吉非替尼有更好治疗反应。IPASS 研究显示,EGFR 突变阳性的患者无进展生存期(PFS)和客观缓解率使用吉非替尼均能显著获益^[14]。

2.2 常用于预测靶向治疗效果的分子标志 见表 2。目前已

有较多的分子(或基因)检测可用于临床预测分子靶向治疗药物的疗效,通过检测患者肿瘤标本或外周血标本中的某些标志物的状态来预测患者对靶向药物的敏感性,以达到最佳的治疗效果,为临床合理选择和应用分子靶向治疗药物,实现个体化治疗提供帮助。

表 1 目前上市的主要分子靶向治疗药物

分类	名称	适应证	上市时间
单克隆抗体	Rituximab/Rituxan/利妥昔单抗/美罗华	复发难治性 CD20 阳性的 B 细胞 NHL	1997
	Trastuzumab/Herceptin/曲妥珠单抗/赫赛汀	Her-2 过度表达的转移性乳腺癌	1998
	Gemtuzumab/ozogamicin/Mylotarg/吉妥珠单抗/奥唑米星/麦罗塔	CD33 阳性的急性髓性白血病	2000
	Alemtuzumab/Campath/阿伦珠单抗/坎帕斯	烷化剂及氟达拉滨无效的 CLL	2001
	ibritumomab/tiuxetan/Zevalin/替伊莫单抗/泽娃灵	CD20 阳性的 B 细胞淋巴瘤	2002
	Tositumomab/Bexxar/托西莫单抗	复发或难治的滤泡性 NHL	2003
	Bevacizumab/Avastin/贝伐单抗/阿瓦斯汀	进展期结直肠癌	2004
	Cetuximab/IMC-225/Erbix/西妥昔单抗/爱必妥	进展期结直肠癌头颈部鳞癌	2004
	Panitumumab/Vectibix/帕尼单抗	化疗失败的进展期结直肠癌	2006
小分子酪氨酸激酶抑制剂	Imatinib/Glivec/Gleevec/伊马替尼/格列卫	慢性粒细胞性白血病胃间质瘤	2002
	Gefitinib/ZD1839/Iressa/吉非替尼/易瑞沙	晚期非小细胞肺癌头颈部癌	2004
	Erlotinib/OSI-774/Tarceva/埃罗替尼/特罗凯	晚期非小细胞肺癌	2004
	Sorafenib/Nexavar/索拉非尼/多吉美	免疫治疗无效的肾细胞癌	2005
	Sunitinib/Sutent/舒尼替尼	胃肠道间质瘤二线,晚期肾细胞癌一线	2006
	Lapatinib/Tykerb/拉帕替尼	Her-2 过度表达的转移性乳腺癌	2007
	Nilotinib/Tasigna/尼洛替尼	伊马替尼耐药或不能耐受的 ph+CML	2005
	Dasatinib/Sprycel/达沙替尼	伊马替尼耐药或不能耐受的 ph+CML	2006
	Votrient/Pazopanib/帕唑帕尼	晚期肾癌	2009
mTOR 激酶抑制剂	Torisel/Temsirolimus/西罗莫司	晚期肾癌	2007
	Afinitor/everolimus/依维莫司	晚期肾癌,星型胶质瘤	2009
蛋白酶小体抑制剂	Bortezomib/Velcade/硼替佐米/万珂	复发或难治的多发性骨髓瘤	2003
抗血管生成	ENDOSTAR/重组人血管内皮抑制素/恩度	初治或复治的 III/IV 期 NSCLC	2006

表 2 临床常用靶向药物基因检测的临床意义

基因	检测内容	相关肿瘤	预测内容	结果	疗效
EGFR	扩增	非小细胞肺癌、食道癌、头颈部肿瘤等	吉非替尼(易瑞沙)、厄罗替尼(特罗凯)、尼妥珠单抗(泰欣生)疗效	扩增	好
				不扩增	差
	外显子 18,19,21,22,20(S769D)	—	—	突变	好
		—	—	不突变	差
外显子 20(T790M)	—	—	突变	差	
	—	—	不突变	—	
K-ras	密码子 12,13,61	肠癌、肺癌、胃癌	西妥昔单抗(爱必妥)、帕尼单抗(维克替比)疗效	突变	差
				不突变	好
B-raf	V600E 位点突变	—	—	突变	差
				不突变	好
PTEN	表达量	—	—	高表达	好
				低表达	差

续表 2 临床常用靶向药物基因检测的临床意义

基因	检测内容	相关肿瘤	预测内容	结果	疗效
PIK3CA	8 外显子 542 和 545、20 外显子 1047	—	—	突变	差
				不突变	好
Her-2/CEP17	扩增	乳腺癌、胃癌	曲妥珠单抗(赫赛汀)疗效	扩增	好
				不扩增	差
C-kit 突变	外显子 9、11、13、17	胃肠间质瘤	伊马替尼(格列卫)疗效	突变	好
				不突变	差
PDGF α	外显子 12、18	—	—	突变	好
				不突变	差
ABL	酪氨酸激酶区点突变	髓细胞白血病	伊马替尼(格列卫)疗效	突变	差
VEGF	表达量	肠癌、肺癌、胃癌、乳腺癌、肾癌	贝伐单抗(阿瓦斯汀)、索拉非尼、恩度疗效	高表达	好
				低表达	差

注：—表示无数据。

3 结 语

分子靶向治疗在肿瘤治疗中取得了很大进步,为一些细胞毒类药物疗效不佳的恶性肿瘤治疗开辟了新的途径,但也面临着很多挑战,如治疗药物的选择、治疗方案的合理设计、疗效评价标准、与传统细胞毒药物的联合应用以及可能出现的耐药问题也值得继续研究。特别是随着基础研究和相关技术进展,越来越多的分子靶向治疗药物将出现在肿瘤的治疗之中,在给患者带来更多治疗手段的同时,如何根据肿瘤分子基因表达状态选择合适个体化的治疗药物,将是今后的重点研究方向,也是提高肿瘤整体治疗水平、延长患者生存期的关键。

参 考 文 献

[1] 张迪,戈伟. 肿瘤分子靶向治疗进展[J]. 武汉大学学报:医学版,2011,32(5):705-708.

[2] Coiffier B. Rituximab therapy in malignant lymphoma[J]. *Oncogene*,2007,26(25):3603-3613.

[3] 高志强,韩宝惠. 分子基因检测预测 EGFR-TKI 靶向治疗非小细胞肺癌的疗效[J]. *中国医药生物技术*,2007,2(6):472-473.

[4] Amado RG, Wolf M, Peeters M, et al. Wild-type k-ras is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer[J]. *J Clin Oncol*,2008,26(10):1626-1634.

[5] Untch M, Muscholl M, Tjulandin S, et al. First-line trastuzumab plus epirubicin and cyclophosphamide therapy in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: cardiac safety and efficacy data from the herceptin, cyclophosphamide, and epirubicin (HERCULES) trial[J]. *J Clin Oncol*,2010,28(9):1473-1480.

[6] Heinrich MC, Owzar K, Corless CL, et al. Correlation of kinase genotype and clinical outcome in the North American Intergroup Phase III Trial of imatinib mesylate for treatment of advanced gastrointestinal stromal tumor: CALGB 150105 study by Cancer and Leukemia Group B and Southwest Oncology Group[J]. *J Clin Oncol*,2008,26

(33):5360-5367.

[7] Dowell JE, Minna JD. EGFR mutations and molecularly targeted therapy: a new era in the treatment of lung cancer[J]. *Nat Clin Pract Oncol*,2006,3(4):170-171.

[8] Shigematsu H, Lin L, Takahashi T, et al. Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers[J]. *J Natl Cancer Inst*,2005,97(5):339-346.

[9] Meng X, Yu JM. Detecting the epidermal growth factor receptors status in non-small cell cancer[J]. *Clin Med J (Engl)*,2011,124(24):4324-4329.

[10] Wu JY, Shih JY, Chen KY, et al. Gefitinib therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer with or without testing for epidermal growth factor receptor(EGFR) mutations[J]. *Med (Baltimore)*,2011,90(3):159-167.

[11] Guo J, Zhou SW, Zhang L, et al. Prediction of epidermal growth factor receptor mutations in the plasma/pleural effusion to efficacy of gefitinib treatment in advanced non-small cell lung cancer[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*,2010,136(9):1341-1347.

[12] Robert N, Leyland-Jones B, Asmar L, et al. Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel and carboplatin compared with trastuzumab and paclitaxel in women with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer[J]. *J Clin Oncol*,2006,24(18):2786-2792.

[13] Moran T, Sequist LV. Timing of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor therapy in patients with lung cancer with EGFR mutations[J]. *J Clin Oncol*,2012,30(27):3330-3336.

[14] Kang DY, Park CK, Choi JS, et al. Multiple gastrointestinal stromal tumors: Clinicopathologic and genetic analysis of 12 patients[J]. *Am J Surg Pathol*,2007,31(2):224-232.