

宫颈癌分子靶向治疗药物研究进展

陈楠 江静 李小平 屠铮 魏丽惠

宫颈癌是世界范围内女性仅次于乳腺癌的第二大常见恶性肿瘤,近年来宫颈癌发病率的升高,并出现患者年轻化趋势,其手术及放射治疗虽已日趋成熟,但对于某些病例尤其是局部晚期宫颈癌患者并未取得令人满意的疗效,应用广泛的基于顺铂的联合化疗有效率波动于 20%~30%,总生存期小于 10 个月^[1],正是由于细胞毒性药物较大的治疗成功率及患者的不良预后,因而越来越多的研究集中于宫颈癌的靶向性治疗,分子靶向治疗已经成为未来的发展趋势^[2]。

一、表皮生长因子受体拮抗剂

表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 亦称 HER-1, 是酪氨酸激酶生长因子受体家族的成员之一,属于 II 型酪氨酸激酶受体亚族 (ErbB 1~4),具有酪氨酸激酶活性,EGFR 在包括宫颈癌在内的多种人类实体肿瘤组织中均有过表达,EGFR 通过介导多条细胞内信号转导途径,调节正常细胞的生长和分化,增强肿瘤细胞侵袭力、促进血管生成、抑制肿瘤细胞凋亡^[3],使其成为肿瘤诊断和治疗的新靶点。目前靶向 EGFR 的肿瘤治疗药物主要分为两类:EGFR 单克隆抗体和小分子化合物酪氨酸激酶拮抗剂,其中单克隆抗体主要包括:曲妥珠单抗 [Trastuzumab (赫赛汀, Herceptin)], 西妥昔单抗 [Cetuximab (IMC-C225, 埃比特斯)] 等;小分子化合物主要包括吉非替尼 [Gefitinib (易瑞沙, Iressa, ZD1839)], 伊马替尼 [Imatinib (格列卫, Glivec, STI51)] 和埃洛替尼 [Erlotinib (Tarceva, OSI-774)] 等。

1. EGFR 单克隆抗体

(1) 曲妥珠单抗 (Trastuzumab): Trastuzumab 是一种针对 HER-2/neu 原癌基因产物的人/鼠嵌合单抗,能特异地作用于 HER-2 受体过度表达的肿瘤细胞。Bellone 等^[4]选择了 18 例 HER-2/neu 表达阳性的宫颈癌细胞株,与 10 例原发早期宫颈癌活检组织及 2 例复发位点组织建立的原代细胞系,检测原代细胞系对 Herceptin 介导的抗体依赖的细胞毒性 (antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC) 及抗增殖作用,发现 HER-2/neu 阳性的原代细胞系均对 Herceptin 介导的 ADCC 高度敏感,细胞增殖被显著抑制,并且在体外实验中 Herceptin 介导的 ADCC 能够被低剂量的 IL-2 增强^[5]。

(2) 西妥昔单抗 (Cetuximab): Cetuximab 是 2004 年 2

月 FDA 批准上市的抗 EGFR 人/鼠嵌合型单克隆抗体,能够特异地与正常细胞和肿瘤细胞膜表面 EGFR 结合,竞争性抑制 EGF 和 TGF- β 等配体与 EGFR 的结合。虽然 Cetuximab 在体内抗肿瘤效应的机制并不明确,但体外分析和动物体内实验表明, Cetuximab 与 EGFR 结合阻断磷酸化和与受体相关激酶的激活,从而抑制细胞生长,诱导凋亡,减少基质金属蛋白酶和血管上皮生长因子的产生^[6]。Cetuximab 还可以使细胞膜表面的 EGFR 内化,表达量下调^[7]。Bellone 等^[4]发现 EGFR-1 在原发及复发宫颈癌组织中高表达,其嵌合型单克隆抗体拮抗剂 Cetuximab 能够抑制复发和转移病例的细胞增殖。Meira 等^[8]研究了西妥昔单抗联合化疗对于不同 EGFR 表达水平的宫颈癌细胞的毒性作用,发现西妥昔单抗联合顺铂化疗和放疗对于宫颈癌 A431、Caski、C33A 细胞 (分别为 EGFR 高、中、低表达) 具有很强的细胞毒性,西妥昔单抗能够显著降低 A431、Caski 和 C33A 细胞 MAPK 和 AKT 的磷酸化水平,并与曲妥珠单抗等其他 EGFR、HER2 或 MAPK 抑制剂具有协同作用。

2. 酪氨酸激酶拮抗剂

(1) 吉非替尼 (Gefitinib): Gefitinib 是一种口服表皮生长因子受体-酪氨酸激酶 (EGFR-TK) 拮抗剂,属小分子化合物。在一项多中心非比较开放的 III 期临床试验中,对 30 例宫颈鳞状细胞癌和腺癌患者应用 Gefitinib 500 mg/d 治疗,其中 20% (6 例) 达到疾病稳定 (中位时间 111.5 天),疾病进展中位时间 37 d,总的中位生存期 107 d,所有病例均对 Gefitinib 良好耐受,最常见的药物相关不良反应为皮肤及胃肠道毒性,由于 Gefitinib 单药治疗具有较小的治疗活性,因此仅用于证实对标准治疗耐药的局部复发和转移宫颈癌患者二线或三线治疗药物的选择^[9]。

(2) 伊马替尼 (Imatinib): Imatinib 是一种能抑制酪氨酸激酶第 571 号信号转导的抑制剂。在一项肿瘤化学敏感性分析的临床前 I 期研究中,选择 16 例新鲜分离的宫颈癌肿瘤细胞,分别检测其对 8 种药物 (卡铂、顺铂、拓扑替康、紫杉醇、两种酪氨酸激酶抑制剂伊马替尼和吉非替尼、两种单克隆抗体西妥昔单抗及曲妥珠单抗) 的化学敏感性,检测全部 16 例样本,发现伊马替尼敏感性为 66.6% (10/15),对 FIGO 各期肿瘤均有疗效,通过比较,其余各种药物的敏感性分别为:西妥昔单抗 12.5%、吉非替尼 6.25%、曲妥珠单抗 6.6%、顺铂 13.3%、卡铂 7.6%、紫杉醇 93.8% 及拓扑替康 25%,表明伊马替尼亦为宫颈癌治疗的有效手段之一^[10]。

(3) 埃洛替尼 (Erlotinib): Erlotinib 是一种高效特异的 HER-1/EGFR-TK 抑制剂, 属小分子化合物, 肿瘤细胞容易对多种细胞毒性药物联合化疗产生抵抗性, 但同时随着 HER-1/EGFR 表达增加, 肿瘤细胞生存对 HER-1/EGFR 信号转导通路的依赖性亦增强。Dai 等^[10]将 Erlotinib 用于顺铂耐药的宫颈癌细胞株 ME180, 证实 Erlotinib 抗肿瘤活性增强, 可以作为先期多药联合治疗耐药肿瘤的二线或三线治疗选择^[11]。

一项 期临床试验旨在研究 Erlotinib 联合标准放疗对于宫颈癌治疗的最大耐受剂量及相关毒性反应, 通过改良的斐波那契设计, 研究对象宫颈鳞状细胞癌 B₁、B₂ 期病例分为三个队列, 分别接受剂量递增的 Erlotinib (50mg、100mg 和 150mg) 联合 5 个周期顺铂周疗 40 mg/m² 及盆腔放疗 (近距离放疗 600cGy/周 4 次后体外照射 4500cGy、共 25 次), 15 例纳入病例的中位年龄 47 岁 (36~59 岁), B₁ 期 46.2%, B₂ 期 53.8%, 3 例接收 Erlotinib 50 mg、4 例 100 mg、8 例 150 mg, 多数病例均良好耐受 Erlotinib 联合放疗, 其中 3 例中途退出试验: 1 例 100 mg 剂量组因发生皮肤二级红斑撤消药物试验知情同意书; 150 mg 剂量组中 1 例因发生 C 级雷诺氏综合症中断试验, 另 1 例出现 4 级肝细胞毒性。因此, 把 150mg 作为最大容许毒性剂量开展后续试验, 未再发生 4 级毒性反应, 6 例发生 3 级毒性反应: 3 例腹泻、2 例皮肤红斑, 1 例白细胞减少。该试验表明, Erlotinib 联合放疗可用于局部晚期宫颈鳞癌的综合治疗, 最大可耐受剂量为 150 mg, 患者具有良好的耐受性^[12]。

二、血管内皮生长因子

血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 是一种多功能细胞因子, 由不同肿瘤细胞分泌, 也可在发育中的正常细胞及组织中表达。是一种有效的血管通透性诱导因子和肽氨基酸生长因子超家族的一员, 在肿瘤血管生成中起关键作用, 其结构和生物学特征对肿瘤发生、肿瘤转移及预后具有重要意义, 是重要的血管生成抑制治疗靶向。

1. 干扰素 (interferon- α , INF- α): INF- α 是一种细胞因子, 是机体感染病毒时, 宿主细胞通过抗病毒应答反应而产生的一组结构类似、功能相近的低分子糖蛋白。INF- α 能够显著抑制 TNF- α 诱导宫颈癌 HeLa 细胞核因子 B (NF- κ B) 的表达, 增强 TNF- α 诱导 HeLa 细胞凋亡的作用。利用重组 INF- α 治疗宫颈恶性肿瘤, 可直接抑制宫颈癌细胞的生长, 并可能通过抑制 HPV-16 E6、E7 基因表达的分子机制, 达到抑制肿瘤的目的, 可以作为宫颈癌放疗的增敏剂, 该领域的研究仍需要更多的临床随机对照试验证实^[13]。

2. 唑来膦酸 (ZA): 基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9) 是一种肿瘤浸润巨噬细胞分泌的促血管生成蛋白酶, 功能涉及 VEGF 的活化, 伴随血管生成机制的启动出现于细胞外间质中, 临床前期试验通

过典型 MMP 抑制剂及其二磷酸盐化合物唑来膦酸靶向 MMP-9 及新生血管形成, 典型 MMP 抑制剂及 ZA 均可关闭血管生成开关, 抑制癌前病变进展并抑制肿瘤生长, 这种作用与 MMP-9 的基因敲除具有等效性, ZA 增加了肿瘤上皮和内皮细胞凋亡, 但对增殖作用无影响, 提示 ZA 不具备抗有丝分裂活性。关于 ZA 可能的细胞和分子作用机制为: ZA 通过抑制肿瘤浸润巨噬细胞 MMP-9 的表达并抑制 MMP-9 的活性, 减少 VEGF 及其受体相关的肿瘤血管内皮细胞生成, 鉴于发现其在临床应用中具有较小的毒性反应, 因此可以作为靶向 MMP-9 的抗血管生成药物^[14]。

3. 贝伐单抗 (Bevacizumab, Avastin, rhuMAB-VEGF): 是一种人源化单克隆抗体 IgG1, 通过抑制 VEGF 生物活性抑制血管生成, 贝伐单抗单药治疗或与其他化疗药物联合应用均可减少肿瘤血管生成^[15,16]。Monk 等^[17]纳入经过 1~2 个周期先期细胞毒药物治疗、有临床可测量病灶及 GOG PS 评分为 2 的复发性宫颈癌患者, 每 3 周应用贝伐单抗 (15 mg/kg) 治疗一次, 直至疾病进展或患者难以耐受毒性反应, 5 例 (10.9%) 部分缓解, 11 例 (23.9%) 无进展生存期 (PFS) 6 个月, 中位有效持续时间为 6.21 个月, 中位 PFS 和中位总生存期分别为 3.40 个月和 7.29 个月, 表明贝伐单抗治疗复发性宫颈鳞癌有效, 患者耐受性较好, 可开展 期临床试验。

4. 舒尼替尼 (Sunitinib): Sunitinib 是一种口服的多靶点酪氨酸激酶抑制剂, 能够抑制 VEGF-R2、-R3 和 -R1 及血小板衍生生长因子 (PDGFR- α)、KIT、FLT-3 和 RET 的酪氨酸激酶活性, 通过特异性阻断这些信号传导途径达到抗肿瘤效应, 美国 FDA 最近批准 Sunitinib 用于治疗胃肠道间质瘤和晚期肾癌的治疗。常见的不良反应为全身反应 (如乏力、虚弱)、胃肠道反应 (如恶心、消化不良、腹泻或口腔黏膜炎)、血液毒性 (中性粒细胞减少、血小板减少) 以及皮肤反应 (如皮炎、皮肤脱色或毛发褪色) 等。一项 期临床试验应用苹果酸舒尼替尼治疗既往曾应用一线化疗的局部中晚期和转移性宫颈癌, 以客观缓解率作为主要的试验终点, 应用 50 mg/d 的治疗方案 (用药 4 周, 间隔 2 周), 受试的患者中, 19 例 (84%) 病情稳定 (中位生存时间 4.4 个月, 2.3~17 个月), 但未观察到明确的治疗反应, 中位进展时间为治疗结束后 3.5 个月 (2.7~7.0 个月), 其中 4 例患者治疗过程中瘘管形成, 1 例患者治疗结束后瘘管形成, 以上 5 例患者既往均曾行放疗或化疗。较高的瘘管形成率 (26.3%) 及相对较弱的单药抗肿瘤活性使得其在宫颈癌治疗方面的功用仍需进一步研究^[18]。

三、内皮素轴

内皮素轴 (endothelin axis, ET axis): ET 轴由内皮素 ET-1、ET-2、ET-3 及其受体 ET (A) R 和 ET (B) R 组成, 于多种细胞及组织中均有表达, 前内皮素 (big-ET-1) 经过内皮素转换酶 (endothelin-converting enzyme,

ECE) 的作用形成具有生物活性的 ET - 1, ET - 1 在包括组织发生、细胞增殖、凋亡及血管发生等生理学及病理学进程中均发挥重要的作用, 通过 ET (A) R 的介导, 活化的 ET (B) R 预防凋亡、抑制 ECE 的表达并调控 ET - 1 在组织细胞内的清除, 已有资料证实内皮素轴于包括卵巢癌在内的多种妇科恶性肿瘤的发生和进展密切相关, 在子宫颈癌组织中 ET - 1 活化 ET (A) R 后引起细胞内信号传导通路的激活是肿瘤发生和进展的关键机制, 更深入的研究集中于选择性内皮素受体 A 拮抗剂 (selective ET (A) R antagonists) 和内皮素转换酶抑制剂 (inhibitors of the ECE)。Bagnato 等^[19,20]报道 ET (A) R 拮抗剂阿曲生坦 (atrasentan) 能够抑制异种移植后的宫颈癌细胞的增殖及生长, 并与紫杉醇具有协同作用, 期望能够通过阻断 ET (A) R 或 ECE 达到宫颈癌等妇科恶性肿瘤的靶向治疗^[21]。

宫颈癌的发生和进展是多步骤、多环节、多因素调控的极其复杂的生物学过程, 目前已经有多种分子靶向治疗药物应用于临床, 但其仍面临多种问题, 包括治疗方案的选择, 与传统化疗药物的联合应用, 药物远期不良反应的观察等, 通过理想的靶向抗肿瘤药物实施宫颈癌个体化治疗, 并科学地评价分子靶向药物的疗效, 进一步指导临床应用药将成为宫颈癌新的研究热点。

参 考 文 献

- [1] Thigpen T, Shingleton H, Homesley H, et al. Cis - platinum in treatment of advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a phase III study of the Gynecologic Oncology Group. *Cancer*, 1981, 48: 899 - 903.
- [2] de Campo JM, Prat A, Gil - Moreno A, et al. Update on novel therapeutic agents for cervical cancer. *Gynecol Oncol*, 2008, 110 (Suppl 2): S72 - 76.
- [3] Castillo L, Etienne - Grimaldi MC, Fischel JL, et al. Pharmacological background of EGFR targeting. *Ann Oncol*, 2004, 15: 1007 - 1012.
- [4] Bellone S, Palmieri M, Gökden M, et al. Selection of HER - 2/ neu - positive tumor cells in early stage cervical cancer: implications for Herceptin - mediated therapy. *Gynecol Oncol*, 2003, 91: 231 - 240.
- [5] Ciardiello F, Tortora G. A novel approach in the treatment of cancer: targeting the epidermal growth factor receptor. *Clin Cancer Res*, 2001, 7: 2958 - 2970.
- [6] Kim ES, Khuri FR, Herbst RS, et al. Epidermal growth factor receptor biology (IMC - C225). *Curr Opin Oncol*, 2001, 13: 506 - 513.
- [7] Bellone S, Frera G, Landolfi G, et al. Overexpression of epidermal growth factor type - 1 receptor (EGF - R1) in cervical cancer: implications for Cetuximab - mediated therapy in recurrent/metastatic disease. *Gynecol Oncol*, 2007, 106: 513 - 520.
- [8] Meira DD, de Almeida VH, Mororó S, et al. Combination of cetuximab with chemoradiation, trastuzumab or MAPK inhibitors: mechanisms of sensitisation of cervical cancer cells. *Br J Cancer*, 2009, 101: 782 - 791.
- [9] Goncalves A, Fabbro M, Lhomme EC, et al. A phase III trial to evaluate gefitinib as second - or third - line treatment in patients with recurring locoregionally advanced or metastatic cervical cancer. *Gynecol Oncol*, 2008, 108: 42 - 46.
- [10] Kummel S, Heidecke H, Brock B, et al. Imatinib - a possible therapeutic option for cervical carcinoma: results of a pre-clinical phase I study. *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch*, 2008, 48: 94 - 100.
- [11] Dai Q, Ling YH, Lia M, et al. Enhanced sensitivity to the HER1/epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor erlotinib hydrochloride in chemotherapy - resistant tumor cell lines. *Clin Cancer Res*, 2005, 11: 1572 - 1578.
- [12] Nogueira - Rodrigues A, do Carmo CC, Viegas C, et al. Phase I trial of erlotinib combined with cisplatin and radiotherapy for patients with locally advanced cervical squamous cell cancer. *Clin Cancer Res*, 2008, 14: 6324 - 6329.
- [13] Santhanam S, Decatris M, OByrne K. Potential of interferon - alpha in solid tumours: part 2. *Bio Drugs*, 2002, 16: 349 - 372.
- [14] Graudo E, Inoue M, Hanahan D. An amino - bisphosphonate targets MMP - 9 - expressing macrophages and angiogenesis to impair cervical carcinogenesis. *J Clin Invest*, 2004, 114: 623 - 633.
- [15] Panares RL, Garcia AA. Bevacizumab in the management of solid tumors. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2007, 7: 433 - 445.
- [16] Ranieri G, Patruno R, Ruggieri E, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) as a target of bevacizumab in cancer: from the biology to the clinic. *Curr Med Chem*, 2006, 13: 1845 - 1857.
- [17] Monk BJ, Sill MW, Burger RA, et al. Phase II trial of bevacizumab in the treatment of persistent or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. *Clin Oncol*, 2009, 27: 1069 - 1074.
- [18] Mackay HJ, Tinker A, Winquist E, et al. A phase II study of sunitinib in patients with locally advanced or metastatic cervical carcinoma: NCIC CTG Trial IND. 184 [EB/OL]. *Gynecol Oncol*, [2009 - 09 - 07]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=mackay+hj,+tinker+a>
- [19] Bagnato A, Cirilli A, Salani D, et al. Growth inhibition of cervix carcinoma cells in vivo by endothelin A receptor blockade. *Cancer Res*, 2002, 62: 6381 - 6384.
- [20] Bagnato A, Spinella F, Rosanò L. Emerging role of the endothelin axis in ovarian tumor progression. *Endocr Relat Cancer*, 2005, 12: 761 - 772.
- [21] Smollich M, Wülfing P. The endothelin axis: a novel target for pharmacotherapy of female malignancies. *Curr Vasc Pharmacol*, 2007, 5: 239 - 248.

(收稿日期: 2009 - 06 - 15)