

肝癌的分子靶向治疗

王文涛, 杨 俭, 严律南

(四川大学华西医院肝胆外科, 610041)

关键词: 肝癌; 信号转导通路; 分子靶向治疗

中图分类号: R735.7 文献标识码: A 文章编号: 1007-9610(2010)03-0220-04

原发性肝癌是最常见的恶性肿瘤之一,具有发病率高、病程短、恶性程度大、预后差等特点。近年来,其发病率有明显增高趋势。肝癌常规的治疗方法主要包括手术切除、介入治疗、放疗、化疗和局部治疗等,以肝切除术为代表的外科治疗仍是原发性肝癌病人首选治疗方法,但由于其发病隐匿,发现时大多为中晚期,加上合并肝硬化率高等多种因素,临床治疗困难,手术切除率低。据报道,原发性肝癌的手术总切除率为50%左右^[1]。肝癌病人不经治疗的自然生存时间一般不超过6个月^[2]。而传统的全身化疗疗效低,不良反应大,使化疗在肝癌治疗中的作用一直受到质疑^[3,4]。随着近年来分子靶向药物的研发和临床运用,肝癌的分子靶向治疗越来越受到重视,研究结果也表明,肝癌分子靶向治疗具有较好的安全性和一定的有效性。

肝癌的发病机制

近年来,对肝癌发病机制的认识开始着眼于一系列分子事件的变化,包括基因突变及细胞内信号传导通路的异常活动等多方面。

与肝癌相关的基因改变几乎囊括了所有类型的基因变异方式,包括点突变、染色体扩增、基因过表达、杂合性缺失、遗传印记、DNA甲基化异常、小卫星不稳定性、端粒酶激活等。很多基因已被证实与肝癌的发生、发展有着密切的关系,如CMYC(8q)、CCND1(11q)、AXIN1(16p)、P53(17p)、CDH1(16q)和PTEN(10q)等^[5-8]。这些基因与细胞正常活动、增殖分化、凋亡及血管的生成、信号转导密切相关。

信号转导是细胞与外界环境及细胞与细胞间传递信息的生物化学网络,在维持细胞的正常功能、细胞周期及细胞正常增殖、凋亡与生长发育等方面起重要作用。通过对癌基因产物功能的分析发现,许多癌基因产物位于正常细胞转导通路的不同

部位。在肿瘤的发生、发展过程中,正常的基因调控紊乱,可导致细胞信号传递网络的异常。在肿瘤的发生过程中往往表现为某些通路的异常活跃,而有些通路的活动受抑制。同时有研究表明,肿瘤细胞的侵袭、转移的发生与细胞黏附、细胞与细胞、细胞与基质间的信号转导通路有关^[9,10]。近年研究表明,肝癌的发生、发展与包括Wnt信号通路、磷脂酰激酶-3/Akt/mTOR信号通路、Ras/Raf/Erk信号通路、胰岛素样生长因子(IGF)信号通路、HGF/c-MET传导通路等的多个信号转导通路异常有关^[11-19]。

肝癌的分子靶向治疗

肝癌的发病机制是一个复杂的多步骤的分子变化过程,其发生、发展、转移与多种基因突变、细胞信号转导通路及新生血管增生异常密切相关,其中存在多个关键环节,这正是采用分子靶向治疗的理论基础和潜在的靶点。近年来,应用分子靶向药物治疗肝癌的研究逐渐受到重视,正在成为新的热点;而多靶点、多激酶抑制剂索拉非尼(多吉美)作为代表性药物,治疗中晚期肝癌,已取得突破性成果,显示其能有效延长病人的生存时间,开创了肝癌分子靶向治疗的新时代,证明分子治疗可在肝癌治疗中取得疗效。

越来越多的信号转导通路异常被证实与肝癌的发生、发展有密切的关系,成为现阶段肝癌分子靶向治疗的研究热点。在肝癌发病机制中,涉及到的关键信号转导通路主要有Wnt信号通路、Ras/Raf/Erk信号通路、HGF/c-MET传导通路、胰岛素样生长因子(IGF)信号通路、磷脂酰激酶-3/Akt/mTOR信号通路及生长因子受体通路等。

一、Ras/Raf/Erk信号通路

表皮生长因子、肝细胞生长因子、血小板衍生生长因子、血管内皮生长因子等可通过激活Ras/Raf/Erk信号通路,介导Elk-1、ATF、NF- κ B、Ap-1、

基金项目: 国家科技重大专项(2008ZX10002-025)资助

c-fos 和 c-jun 的转录活化。作为表皮生长因子受体的单克隆抗体西妥昔单抗、曲妥单抗已被美国 FDA 批准用于头颈部肿瘤、结肠癌及乳腺癌的治疗^[20,21]。此外,埃罗替尼、拉帕替尼等小分子物质通过作用于表皮生长因子受体的催化域,从而抑制信号转导,也在肺癌和乳腺癌的治疗中得到运用,并初步显示一定的疗效^[22,23]。但对于肝癌 Ras/Raf/Erk 信号通路的异常活跃主要是由于其上游激活蛋白(包括表皮生长因子、肝细胞生长因子、胰岛素样生长因子)的异常活化或抑癌基因 RAFS1A 的异常失活引起,其药物的开发还处于探索阶段。

二、HGF/c-MET 转导通路

HGF/c-MET 转导通路的异常在肝癌病人中十分常见,针对肝细胞生长因子受体的单克隆抗体或小分子化合物成为治疗肝癌的一个研究方向^[24]。但在肝癌的治疗中也仅处于早期研究阶段。

三、胰岛素样生长因子(IGF)信号通路

已在很多肿瘤中发现胰岛素样生长因子及其受体的过表达,IGF- 的高表达与很多肿瘤的发生相关,而在肝癌中主要表现为 IGF- 的过表达,具体机制目前尚不明确。几个单克隆抗体和小分子的胰岛素样生长因子受体阻断剂目前也还处于初级探索阶段^[25]。

四、磷脂酰激酶-3/Akt/mTOR 信号通路

磷脂酰激酶-3/Akt/mTOR 信号通路与肝癌的发生、发展有着密切的关系,而抑制该通路成为研发抗肝癌药物的重要靶点。雷帕霉素和依维莫司作为 mTOR 的抑制剂,能抑制肝癌细胞生长已在动物模型中得到证实,西罗莫司在临床上用于肝癌病人肝移植术后的免疫抑制治疗,也被证实有一定的抗肿瘤复发作用。此外,PTEN 的转基因研究及磷脂酰激酶-3 抑制剂、Akt 抑制剂等的开发也有望成为有价值的抗肝癌治疗药物。

五、生长因子受体通路

原发性肝癌是一种血供非常丰富的实体癌,新生血管生长在其生长和转移过程中起着重要作用。血管生成同时受血管生成因子和抗血管生成因子的调节。有研究报道,肝癌细胞中 VEGF 及 VEGF mRNA 呈高表达。肿瘤细胞释放血管生成因子,作用于内皮细胞表达的血管内皮生长因子受体(VEGFR),而 VEGF 与 VEGFR 的相互作用能够激发 Akt/PI3K/MAPK 等信号通道,导致细胞增殖、转移,从而促进血管生成^[26]。肿瘤的新生血管高表达特有的 VEGFR,因而可作为血管靶向治疗的理想

靶点,抑制肿瘤细胞的增殖、转移;也是肝癌分子靶向治疗最重要的靶点。最常见的作用于 VEGFR 的药物是索拉非尼。其是一种口服的白细胞介素抑制剂,作用于 VEGFR 和 Ras 激酶,可抑制肝癌细胞的 Raf/MEK/Erk 信号通道,从而抑制肿瘤的生长、转移,增加肿瘤细胞的程序性死亡。而贝伐单抗是一种重组人源化抗 VEGF 的单克隆抗体,其与 VEGF 竞争性结合,从而阻止 VEGF 与相应受体结合,进而阻止肿瘤新生血管的生成。其在治疗晚期肝癌的疗效也得到初步证实^[27]。近期进行的二期临床试验初步结果表明,吉非替尼对部分肝细胞癌有一定疗效^[28]。舒尼替尼是一种口服的针对 VEGFR、血小板相关内皮细胞生长因子受体(PDGFR)、KIT、RET 和 FLT3 等多靶点的酪氨酸激酶抑制剂,对其安全性、有效性的二期临床试验研究结果显示,病人接受目前的剂量(37.5 mg 口服,每天 1 次,连用 4 周,休息 2 周,6 周为 1 个周期)是安全的,初步观察到抗肿瘤活性证据,并且治疗后血管源性参数及血中标志物发生了改变。但辉瑞公司已于 4 月 22 日宣布终止了 SUN 1170 三期临床试验(NCT00699374)。该试验旨在比较舒尼替尼与索拉非尼对晚期肝癌的治疗疗效及安全性。早期数据显示,舒尼替尼较索拉非尼带来更多的不良反应,肿瘤分子靶向治疗的安全性仍是药物开发首先要考虑的问题,针对多靶点的分子靶向药物治疗必然会存在特异性差、不良反应多等问题,建立一套以肝癌分子异常为标准的肝癌分类体系,做到肝癌的个体化治疗仍是努力的方向。Moon 等用动物模型证明,EGFR 主要由窦状上皮细胞表达,靶向治疗 EGFR 还能抑制肿瘤血管生成。

PDGF 是一类能促进血管生长的物质,可以促进血管内皮细胞的迁移。与周围非肿瘤细胞相比,肝癌组织中 PDGF 呈高表达。Stock 等^[29]报道,PDGFR 在肝癌中也呈高表达,可作为肝癌分子靶向治疗的又一个靶点。一期临床试验表明,PDGFR 抑制剂能抑制 PDGFR 的酪氨酸激酶,有助于肝癌治疗。此外,Hedgehog 转导通路、TGF- β 通路在肝癌的发生、发展中也起到了重要作用。

现状与展望

原发性肝癌是全球最常见的恶性肿瘤之一,在我国由于乙肝的高发而更为突出。虽然,近年来对于能够根治的早期肝癌病人的治疗已取得巨大进

步,但对晚期肝癌的治疗仍然严峻,传统的全身系统治疗疗效均不佳。多靶点、多激酶抑制剂索拉非尼经一系列临床试验证实,对晚期肝癌疗效明显、安全性好,成为第一个可显著延长晚期 HCC 病人生存期的系统治疗药物和新标准。开创了肝癌分子靶向治疗的新方向。在临床上也得到了初步的运用,2005 年开始的由欧美国家多中心、随机对照、三期临床研究(SHARP 研究)显示,索拉非尼组较对照组病人的生存率改善了 44%,同时该研究显示索拉非尼仅延长了病人 2.8 个月的生存期,症状进展时间在两组间也无统计学差异。另一项在亚洲进行的多中心、随机对照、三期临床研究(Oriental 研究)结果显示,索拉非尼能显著延长病人的生存期,两组的总生存期分别为 6.5 个月和 4.2 个月,但两组的症状进展时间并无统计学差异。在我中心,对于不能切除的晚期肝癌病人采取索拉非尼单药治疗或结合 TACE 治疗,短期观察其显示了一定疗效,长期疗效需要进一步观察,对于巨大肝癌、肝内多发结节及脉管浸润的病人给予术后索拉非尼治疗预防复发,疗效也正在进一步观察中。总体来说,索拉非尼治疗已开创肝癌治疗的一个新时代,必将对 HCC 的治疗策略产生深远而巨大的影响。标准化的药物疗效评估系统是药物开发的重要前提。2000 年公布了实体瘤疗效评价标准(RECIST),近年来由于肿瘤治疗方法和药物不断改进,尤其是大量的非细胞毒性分子靶向药物进入临床试验,对该标准作出了一些修订,包括评价肿瘤负荷时靶病灶最大数量从 10 个减少到 5 个,每个器官 2 个,同时规定可测量的靶病灶的长径 ≥ 15 mm、淋巴结短径 ≥ 10 mm。对于疾病进展的界定为原靶病灶长径总和增加 20% 及其绝对值增加 5 mm,出现新病变也视为疾病进展。修订后的评估系统应该说更加细化,更能适应分子靶向药物研发的需要。但我们同时也认识到,对于肝癌的治疗还只能算是“一小步”的前进,还有很长的路要走,最终攻克肝癌依然任重而道远,不可松懈,仍需同仁们的继续努力。未来的一段时间里需要重点研究和解决的问题包括:①肝癌的分子机制还有很多方面尚未完全阐明,还需更深入的研究,并逐步建立起一个基于肝癌分子异常的分类体系,从而更好地理解肝癌发生、发展过程的机制,更好地预测肝癌病人的预后,更好地为病人制定个体化治疗方案;②探索肝癌发病机制中更多的特异性分子治疗靶点,以开发更有效、更安全的肝癌治疗药物,并与传统治疗方法相结合,形成一整

套肝癌标准化治疗的策略;③对于肝癌的基因治疗,在靶基因的选择和载体有效性、安全性等方面还有很长的路要走;④肝癌分子治疗药物的联合用药,耐药性等方面也是下一步研究的方向。

总之,肝癌分子治疗的时代已经到来,相信随着研究的不断深入和实践经验的积累,此类药物必将会为肝癌的治疗谱写新的篇章。

[参考文献]

- [1] 王学浩,杜竞辉,赵中辛,等.肝癌的现代综合治疗(附 1320 例报告)[J]. 中国实用外科杂志,1997, 17(1):16-18.
- [2] Abou-Alfa GK. Current and novel therapeutics for hepatocellular carcinoma[M]. 40th ed. AM Soc Clin Oncol Educational Book,2004:192.
- [3] Bruix J. Treatment of hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology,1997,25(2):59-62.
- [4] Feng SS, Chien S. Chemotherapeutic engineering: Application and further development of chemical engineering principles for chemotherapy of cancer and other diseases [J]. Chem Eng Sci,2003,58(40):87-114.
- [5] Hussain SP, Schwank J, Staib F, et al. TP53 mutations and hepatocellular carcinoma: insights into the etiology and pathogenesis of liver cancer [J]. Oncogene,2007,26(15):2166-2176.
- [6] Villanueva A, Newell P, Chiang DY, et al. Genomics and signaling pathways in hepatocellular carcinoma[J]. Semin Liver Dis,2007,27(1):55-76.
- [7] Laurent-Puig P, Zucman-Rossi J. Genetics of hepatocellular tumors[J]. Oncogene,2006,25(27):3778-3786.
- [8] Calvisi DF, Ladu S, Gorden A, et al. Ubiquitous activation of Ras and Jak/Stat pathways in human HCC [J]. Gastroenterology,2006,130(4):1117-1128.
- [9] Hunter T. Oncoprotein networks[J]. Cell,1997,88(3):333-346.
- [10] Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer[J]. Cell,2000,100(1):57-70.
- [11] Taniguchi K, Roberts LR, Aderca IN, et al. Mutational spectrum of beta-catenin, AXIN1, and AXIN2 in hepatocellular carcinomas and hepatoblastomas [J]. Oncogene, 2002,21(31):4863-4871.
- [12] Zucman-Rossi J, Benhamouche S, Godard C, et al. Differential effects of inactivated Axin1 and activated beta-catenin mutations in human hepatocellular carcinomas[J]. Oncogene,2007,26(5):774-780.
- [13] Huber AH, Weis WI. The structure of the beta-catenin/E-cadherin complex and the molecular basis of diverse ligand recognition by beta-catenin[J]. Cell,2001,105(3):391-

- 402.
- [14] Villanueva A, Chiang DY, Newell P, et al. Pivotal role of mTOR signaling in hepatocellular carcinoma [J]. Gastroenterology, 2008, 135(6):1972–1983.
- [15] Robinson DR, Wu YM, Lin SF. The protein tyrosine kinase family of the human genome [J]. gene, 2000, 19(49): 5548–5557.
- [16] Breuhahn K, Longerich T, Schirmacher P. Dysregulation of growth factor signaling in human hepatocellular carcinoma[J]. Oncogene, 2006, 25(27):3787–3800.
- [17] Takami T, Kaposi-Novak P, Uchida K, et al. Loss of hepatocyte growth factor/c-Met signaling pathway accelerates early stages of N-nitrosodiethylamine induced hepatocarcinogenesis[J]. Cancer Res, 2007, 67(20):9844–9851.
- [18] Osipo C, Miele L. Hedgehog signaling in hepatocellular carcinoma: novel therapeutic strategy targeting hedgehog signaling in HCC [J]. Cancer Biol Ther, 2006, 5 (2):238–239.
- [19] Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors[J]. Cell, 2006, 126(4):663–676.
- [20] Bonner JA, Harari PM, Giral J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck[J]. N Engl J Med, 2006, 354(6):567–578.
- [21] Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer [J]. N Engl J Med, 2007, 357(20):2040–2048.
- [22] Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2005, 353(2):123–132.
- [23] Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer [J]. N Engl J Med, 2006, 355(26):2733–2743.
- [24] Comoglio PM, Giordano S, Trusolino L. Drug development of MET inhibitors: targeting oncogene addiction and expedience[J]. Nat Rev Drug Discov, 2008, 7(6):504–516.
- [25] Tovar V, Alsinet C, Sole M, et al. Disruption of IGF signalling in early hepatocellular carcinoma and preclinical efficacy of anti-IGFR-1 blocking therapies[J]. J Hepatol, 2008, 48(Suppl 2):S1–S375.
- [26] Yang ZF, Poon RTP. Vascular changes in hepatocellular carcinoma[J]. Anat Rec, 2008, 291(6):721–734.
- [27] Zhu AX, Blaszkowsky LS, Ryan DP, et al. A randomized phase study of gemcitabine and oxaliplatin in combination with bevacizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(12):1898.
- [28] 叶胜龙. 关注原发性肝癌的靶向治疗研究[J]. 中华肝脏病杂志, 2005, 13(5):322–323.
- [29] Stock P, Monga D, Tan X, et al. Platelet-derived growth factor receptor-alpha: a novel therapeutic target in human hepatocellular cancer [J]. Mol Cancer Ther, 2007, 6(7): 1932–1941.

(收稿日期: 2010-05-05)

(本文编辑: 张 宁)

· 简讯 ·

上海交通大学医学院附属瑞金医院期刊社招聘专职编辑

《理论与实践》系列杂志(《外科理论与实践》、《诊断学理论与实践》和《内科理论与实践》)是上海交通大学医学院附属瑞金医院主办的学术类专业刊物,均为双月刊,属国家科技类核心期刊。为充实编辑力量,本刊欲招聘2位热爱和适应刊物编辑工作的专职编辑。

具体要求:①热爱刊物编辑工作,对工作持认真、积极和细致的态度;②具有医学本科或以上学历,有外科临床或编辑工作经历更佳,有高级职称者优先;③有较好的中文文字

处理能力;④英语达六级或相似水平;⑤熟练掌握办公室计算机操作能力;⑥具有一定沟通能力。

有意向者请将个人简历(包括毕业证书、资格证书等相关证书复印件)直接发送至 rjhr2005@yahoo.com.cn,面试时间另行通知。

瑞金医院医人力资源处

2009.9.24