

• 综述 •

胰腺癌的靶向药物治疗进展

郭子皓, 郝建宇

(首都医科大学附属北京朝阳医院, 北京 100020)

[摘要] 胰腺癌恶性程度高, 起病隐匿, 早期诊断困难。早期胰腺癌以手术为首选治疗方式, 但易复发。进展期胰腺癌对放疗不敏感, 只能进行以化疗为主的全身综合治疗。吉西他滨是目前标准胰腺癌化疗的一线治疗药物, 但治疗效果不能满足临床需求, 新型靶向治疗药物是研究热点。文中介绍针对不同信号转导通路的分子靶向药物对胰腺癌的治疗机制及效果, 如表皮生长因子受体单克隆抗体及酪氨酸激酶抑制剂, 阻断细胞信号转导途径, 抑制肿瘤细胞的转移, 促进肿瘤细胞凋亡; 靶向血管内皮生长因子受体的药物抑制肿瘤血管生成和转移; 还有胰岛素样生长因子受体拮抗剂、人源死亡受体 5 (death receptor 5, DR5) 单抗诱导细胞凋亡等。

[关键词] 胰腺癌; 分子靶向治疗; 吉西他滨

[中图分类号] R979.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2010)19-1767-04

Progression in research of molecular targeted therapy for pancreatic cancer

GUO Zihao, HAO Jian-yu

(Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China)

[Abstract] Pancreatic cancer is one of the most malignant tumors with concealed pathogenesis, rapid progress and poor prognosis. The best treatment for early pancreatic cancer is surgery. However, for metastasized pancreatic cancer, chemotherapy is the main treatment. Gemcitabine has been a standard treatment for advanced pancreatic cancer, but the therapeutic efficacy is not optimistic. As a result, finding effective novel molecular targeted drugs is the hot spot. This review focused on the present study and advances in molecular target therapy, introducing mechanism and efficacy of some novel drugs through different signal pathways. For example, inhibitors of epidermal growth factor receptor block the activation of the receptors or decrease the activity of tyrosine kinases, which can inhibit metastasis and increase apoptosis of tumor cells; VEGFR antagonists or antibodies reduce angiogenesis; IGF-1R antagonist, DR5 antibodies and so on are also included.

[Key words] pancreatic cancer; molecular targeted drugs; gemcitabine

在美国每年因肿瘤而死亡的患者中, 胰腺癌死亡率居第 4 位。仅 2009 年, 美国新诊断 42 470 例胰腺癌, 其中 35 240 例死于胰腺癌^[1]。胰腺癌的首选治疗是手术切除, 但仅有 15% ~ 20% 的患者确诊时可行手术治疗。胰腺癌的 1 年生存率和 5 年生存率

仅为 23% 和 5%。吉西他滨是目前标准胰腺癌化疗的一线治疗药物, 虽然与 5-氟尿嘧啶 (5-FU) 相比中位生存时间延长 (5.65 个月 vs 4.41 个月), 一年生存率提高 (18% vs 2%), 但仍不能满足临床的需求。

传统的细胞毒性药物取得的生存期延长不显著的部分原因是胰腺癌细胞可以产生多种基因变异, 如表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 基因突变, 激活了 Ras/Mek 信号转导途径, 促进细胞增殖, 强化细胞内微管系统, 增加了肿

[作者简介] 郭子皓, 女, 硕士研究生, 主要从事胰腺癌早期诊断与治疗研究。联系电话: (010) 85231714, E-mail: ssgzhl@sohu.com

[通讯作者] 郝建宇, 男, 硕士生导师, 教授, 主要从事胰腺癌早期诊断与治疗研究。联系电话: (010) 85231714, E-mail: haojianyu@med-mail.com.cn

瘤细胞抗传统化疗药物及放疗的能力。近年来,研究集中于直接作用于细胞信号转导过程的分子靶向药物,从分子信号转导水平抑制肿瘤的生长,如抗 ERGR、抗血管内皮生长因子受体 (VEGFR) 等,都取得了令人欣喜的进展。本文介绍近年来在胰腺癌靶向治疗方面的新进展。

1 抗 EGFR 分子靶向药物

EGFR 家族为调节细胞增殖、分化、迁移过程的一组跨膜糖蛋白,由胞外氨基端、亲水的跨膜区域、胞内的酪氨酸激酶区和受体调节区三部分组成。其在多种上皮细胞来源的肿瘤中过表达,如小细胞肺癌、结肠癌、胰腺癌等。Talar 等^[2]研究表明,过表达 EGFR 的胰腺癌患者易发生早期转移,对放疗不敏感,生存率降低,预后不良。

EGFR 有多种配体,在胰腺癌中表皮生长因子 (EGF) 和转化生长因子 (TGF) 最为关键, Korc^[3] 研究表明,肿瘤细胞以自分泌和旁分泌的方式产生大量配体,储存在基质中。基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 水解基质后,配体释放与 EGFR 结合形成二聚体,自磷酸化激活酪氨酸激酶活性,激活细胞信号转导,通过 MAPK 或 PBK 途径激活细胞增殖,阻止细胞凋亡等。

抗 EGFR 的分子靶向治疗药物根据其作用的靶点可大致分为酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitors, TKI) 和单克隆抗体 (monoclonal Ab, MAb) 两类。目前,欧美多个肿瘤治疗协作组已完成了多项针对抗 EGFR 分子靶向治疗药物胰腺癌疗效的初步临床研究。

1.1 酪氨酸激酶抑制剂 (TKI) TKI 作用于 EGFR 的胞内酪氨酸激酶区,阻止 EGFR 自磷酸化,阻断下行细胞信号的转导。一线 TKI 药物竞争性抑制 EGFR 酪氨酸激酶活性,与其可逆性结合,代表性药物包括厄洛替尼 (erlotinib) 与吉非替尼 (gefitinib),已被 FDA 批准用于非小细胞肺癌、胃肠间质肿瘤以及胰腺癌等的治疗。二线 TKI 药物,如 EKB-669, CF1033 等,与 EGFR 的酪氨酸激酶区不可逆结合,可同时抑制其他受体的酪氨酸激酶活性 (如 VEGFR, Her-2),这类药物尚处于实验室研究阶段。

Moore 等^[4]国际多中心双盲 II 期随机临床研究证实,吉西他滨联合厄洛替尼用药与单用吉西他滨相比,中位生存期提高 (6.2 个月 vs 5.9 个月),1 年生存率提高 (23% vs 17%)。吉西他滨联合厄洛替尼治疗已被 FDA 批准用于进展期胰腺癌的一线

治疗。

在吉西他滨耐药的患者中, Kulke 等^[5]研究表明联合卡培他滨和厄洛替尼可使 3/30 的患者部分缓解,且中位生存期提高至 6.5 个月。

1.2 单克隆抗体 (MAb) MAb 为 EGFR 的单克隆抗体,主要作用于受体的胞外区以阻断配体与其结合,从而阻断了下游信号转导,代表性的药物包括西妥昔单抗 (cetuximab)、Matuzumab (EMD 72000)、zalutumumab 等。

西妥昔单抗 (C-225) 是一种特异性阻断 EGFR 的嵌合型 IgG1 单克隆抗体 (MAb),可以高于内源配体 5~10 倍的亲和力与 EGFR 胞外受体功能区特异性结合,以阻断受体的激活及诱导 EGFR 的内吞。Philip 等^[6]的一项随机对照 II 期临床试验入组 735 例患者,结果显示吉西他滨联合西妥昔单抗相较单用吉西他滨可提高患者中位生存时间 (6.5 个月 vs 6 个月)。

2 抗 VEGFR 分子靶向药物

新生血管的生成对胰腺癌的进展、局部浸润及转移具重要的作用。在胰腺癌中血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 及其受体 VEGFR1, VEGFR2 及 VEGFR3 过度表达,导致了肿瘤新生血管的形成,促使肿瘤的进展。抗血管生成药物亦可根据其作用的靶点大致分为单克隆抗体 (如作用于 VEGFR 配体的贝伐珠单抗) 与酪氨酸激酶抑制剂 (如 axitinib)^[7]。

贝伐珠单抗 (bevacizumab) 为重组人 IgG1 单克隆抗体 (MAb),作用于 VEGF 并阻断其同 VEGFR1 与 VEGFR2 的作用。贝伐珠单抗通过破坏肿瘤血管而缩小肿瘤体积,并可增加血管通透性以促使更多的化疗药物到达肿瘤部位。另外,持续使用贝伐珠单抗可产生血管抑制效应,阻止新生血管形成。

Spano 等^[8]的研究表明,吉西他滨联合贝伐珠单抗的相对危险度为 19%,即对治疗胰腺癌有益。Philip 等^[9]的 II 期临床试验入选进展期胰腺癌患者 607 例,随机分组,检验在联合吉西他滨和厄洛替尼基础上使用贝伐珠单抗是否有益。结果表明,可增加无疾病进展生存时间 (3.6 个月 vs 4.6 个月),但并不显著改善预后。

Axitinib 是多靶点酪氨酸激酶抑制剂,其靶靶包括 VEGFR1, VEGFR2 与 VEGFR,可通过抑制 VEGFR 胞内酪氨酸激酶功能区自磷酸化 (VEGFR-TKI),进而抑制 VEGFR 介导的信号转导。但 Spano

等^[8]的Ⅱ期随机临床研究证实使用 axitinib 联合吉西他滨与单用吉西他滨相比未显著延长中位生存期,并且不良反应增加,现已停止 axitinib 在胰腺癌治疗中的应用研究。

3 其他生物靶向药物

3.1 mTOR 抑制剂 mTOR (mammalian target of rapamycin) 为胞内丝氨酸蛋白激酶,在多种信号转导途径中起作用, mTOR 在多种肿瘤细胞中表达增加。mTOR 抑制剂替西罗莫司 (temsirolimus)、依维莫司 (everolimus) 等已成为治疗肾细胞癌的一线药物,然而 Wolpin 等^[10]用其治疗吉西他滨耐药性胰腺癌的结果显示其对生存无益。

3.2 MMPs 抑制剂 MMPs 是一个蛋白水解酶家族,可降解细胞外许多基质成分,在癌细胞的侵袭过程中起着关键性作用,其中 MMP-2、MMP-9 等过表达与肿瘤局部侵袭和淋巴结转移和远处转移关系密切。胰腺癌细胞若过表达 MMPs,尤其是 MMP-2、MMP-9 则患者的预后不佳。但 Bamhall 等^[11]研究表明马司莫司 (marimastat)、BAY 12-9566 等金属蛋白酶抑制剂的临床试验结果令人失望。

3.3 法尼基蛋白转移酶抑制剂 (farnesyl transferase inhibitor, FTI) Ras 蛋白是鸟苷三磷酸 (GTP) 结合蛋白,由 *H-ras*、*K-ras* 和 *N-ras* 3 种不同的基因编码的,其中 *K-ras* 在实体瘤中最为常见,90% 的胰腺癌中可以检测到突变的 *K-ras* 基因。Ras 位于细胞膜内侧面,法尼基蛋白转移酶 (farnesyl transferase, FPT) 是催化法尼酯化介导细胞外信息的跨膜传递的关键步骤,抑制 FPT 理论上能减少 *K-ras* 的活化。然而, Eckhardt 等^[12]研究表明,tipifarnib 等 FTI 的临床试验显示其对胰腺癌治疗效果欠佳。

3.4 IGF-1R 拮抗剂 Rozenfurt 等^[13]研究表明胰腺癌细胞过表达人源胰岛素样生长因子受体 (IGF-1R),并激活下游 mTOR,从而引起细胞增殖, DNA 合成增加。Javle 等^[14]在标准治疗方案中加用 MK-0646, MK-0646 是 IGF-1R 的单抗,研究表明其可增加吉西他滨的作用并诱导细胞凋亡, $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ MK-0646 联合吉西他滨可有 37% 的局部有效率及 1~9 个月的无进展生存时间。

3.5 CTLA-4 抑制剂 CTLA-4 表达于 T 淋巴细胞表面,并与抗原呈递细胞表面 B7 配体结合,抑制 T 细胞的活化,抑制 CTLA-4 则导致细胞毒性 T 细胞的活化,有免疫性的抗肿瘤作用。Aglietta 等^[15]的Ⅰ期临床研究表明, CTLA-4 抑制剂 tremelimumab

与吉西他滨联合治疗进展性胰腺癌的有效率为 13.3% (2/15)。

3.6 舒尼替尼 (sunitinib) 舒尼替尼是新型多靶点生物靶向药物,可以同时阻断 VEGFR 和 PDGFR 信号转导通路,从而达到更强的抗血管生成作用。此外,舒尼替尼还可以抑制其他 RTKs,如碱性成纤维细胞因子、胎肝激酶 3 等。在肾细胞癌和胃肠道间质瘤的临床前和临床研究中均显示出确切疗效。O'Reilly 等^[16]Ⅱ期临床试验表明,在曾接受吉西他滨治疗的 77 例进展期胰腺癌患者中,舒尼替尼仅控制住 7 例患者的疾病进展。

3.7 DR5 单抗 DR5 单抗可活化胱蛋白酶,介导敏感肿瘤细胞的凋亡。AMG655 为 DR5 单抗,体外实验证实吉西他滨联合 AMG655 可增强抗肿瘤活性。Kindler 等^[17]Ⅰ期临床试验表明 AMG655 对 69% 受试者有效,Ⅱ期临床试验结果有待报告。

4 小结

目前胰腺癌的治疗仍面临着巨大挑战,随着对胰腺癌发病机制研究的逐渐深入,靶向治疗的不断进展,为胰腺癌的治疗提供了新的策略。目前大部分研究仍处于实验或初期临床试验阶段,尚需大规模的临床试验以评估疗效。此外,由于胰腺癌细胞存在多种耐药机制,研究多药联合治疗及多酶抑制剂是未来研究方向。

[参考文献]

- [1] JEMAL A, SIEGEL R, WARD E, *et al* Cancer Statistics 2009 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2009, 59(4): 225-249
- [2] TALAR WR, MALECKA PE Molecular pathogenesis of pancreatic adenocarcinoma: potential clinical implications [J]. *Med Sci Monit*, 2006 12(9): 186-193
- [3] KORC M. Pancreatic cancer-associated stroma production [J]. *Am J Surg*, 2007, 194(4 Suppl): S84-S86
- [4] MOORE MJ, GOLDSTEIN D, HAMM J, *et al* Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(15): 1960-1966
- [5] KULKE MH, BLASZKOWSKY LS, PYAN DP, *et al* Capecitabine plus erlotinib in gemcitabine refractory advanced pancreatic cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(30): 4787-4792
- [6] PHILIP PA, BENEDETTI J, CORLESS CL, *et al* Phase III study of gemcitabine plus cetuximab versus gemcitabine in patients with locally advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma: Southwest Oncology Group-directed S0205 study [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(22): 3605-3610
- [7] NY SP, WICK JY, KAUFMAN BM. An overview of small molecule

- cule inhibitors of VEGFR signaling[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2009, 6(10): 569– 579
- [8] SPANO JP, CHODKIEWICZ C, MAUREL J *et al*. Efficacy of gemcitabine plus axitinib compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: an open-label randomised phase II study[J]. *Lancet*, 2008, 371(9630): 2101– 2108
- [9] HILLIP PA, BENEDETTI J, FENOGLIO-PREISER C, *et al*. Phase III study of gemcitabine plus cetuximab versus gemcitabine in patients with locally advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma: SWOG S0205 study[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(18S): LBA 4509
- [10] WOLPIN BI, HEZEL AF, PYAN DP, *et al*. Phase II study of RAD001 in previously treated patients with metastatic pancreatic cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(15S): 4614
- [11] BRAMHALL SR, ROSEMURGY A, BROWN PD, *et al*. Marimastat as first-line therapy for patients with unresectable pancreatic cancer: a randomized trial[J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19(15): 3447– 3455.
- [12] ECKHARDT SG, DE PORRE P, SMITH D, *et al*. Patient-reported outcomes as a component of the primary endpoint in a double-blind placebo-controlled trial in advanced pancreatic cancer[J]. *J Pain Symptom Manage*, 2009, 37(2): 135– 143
- [13] ROZENGURT E, SINNETT-SMITH J, KISFALVI K. Crosstalk between insulin/insulin-like growth factor-1 receptors and protein-coupled receptor signaling systems: a novel target for the antidiabetic drug metformin in pancreatic cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(9): 2505– 2511.
- [14] JAVLE MM, SHROFF RT, BHOSALE R, *et al*. Phase I/II study of MK-0646, the humanized monoclonal EGFR antibody in combination with gemcitabine or gemcitabine plus erlotinib (E) for advanced pancreatic cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(15 Suppl): 4039
- [15] AGLIETTA M, BARONE C, MULIELLO M, *et al*. A phase I dose escalation trial of CP-675206 (tremelimumab) in combination with gemcitabine in patients with chemotherapy-naïve metastatic pancreatic cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(15 Suppl): 4134.
- [16] O'REILLY EM, NIEDZWIECKI D, HOLLISDR, *et al*. A phase II trial of sunitinib (S) in previously-treated pancreas adenocarcinoma (PAC), CALGB 80603[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(May 20 Suppl): 4515.
- [17] KINDLER HL, GARBO LE, STEPHENSON J *et al*. Safety and efficacy of AMG 655 in combination with gemcitabine in patients with metastatic pancreatic cancer[A]. ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium, 2009[C]. Abstract# 192

编辑: 杨青 / 接受日期: 2010- 08- 20

(上接第 1749 页)

采用赤池信息准则 (Akaike's information criterion AIC)^[3] 进行房室模型判别。取 $W_i = 1/IC_i$, $1/IC^2$ 进行 AIC 计算, 受试制剂的 $AIC_{min} = 2.332$, 最佳房室模型为一级吸收的二室模型, $W_i = 1/IC^2$, 一级吸收速度常数 (K_a) 为 $(3.33 \pm 1.09) h^{-1}$, 达峰时间 (T_{max}) 为 $(0.85 \pm 0.43) h$ 。10 名受试者中, 仅有 1 人为一室模型。表明受试者口服艾咪朵尔片后, 吸收迅速, 起效快, 与其剂型 (未包衣片剂) 相吻合。

讨 论

本研究首次建立了 LC-MS/MS 法测定人血浆中艾咪朵尔的浓度, 血浆用量少 (0.5 mL), 分析时间短, 可满足临床大批量的生物样品测定。

本研究的对象艾咪朵尔为碱性化合物, 酸性的流动相有助于正离子的电离模式, 但对色谱柱有一定的要求。本研究选用 Waters 公司 XbridgeTM C₁₈ 色谱柱, 该色谱柱具有低 pH 耐受性, 端基键合两个甲基, 对离子型化合物能有效保留。试验中曾使用端基仅键合一个甲基的 XTerraTM C₁₈ 色谱柱, 在相同流动相条件下, 对目标样品不保留。

试验中发现, 流动相 pH 对样品的分离有较大

影响, 当 pH 值较大时, 保留时间延长, 色谱峰拖尾严重, 灵敏度较低。调低 pH 后, 便得到尖锐的峰型。为避免离子抑制现象, 本实验未使用缓冲盐而使用乙酸 (0.1%) 调节 pH 值。

采用固相萃取作为样品前处理方法, 选用 Oasis[®] HLB C₁₈ 固相萃取小柱, 操作过程简单快速。实验中对不同配比组成的有机溶剂及酸化剂、碱化剂进行了考察, 发现淋洗液甲醇比例介于 5% ~ 10% 时, 能够有效的去除内源性的杂质, 而艾咪朵尔和内标基本不会被洗脱下来。以 1% 乙酸-90% 甲醇洗脱, 提取率高且重现性好, 收集液直接进样分析, 背景干扰小, 峰形好, 定量下限可达到 $0.2 ng mL^{-1}$ 。

[参 考 文 献]

- [1] 钟大放. 以加权最小二乘法建立生物分析标准曲线的若干问题[J]. 药物分析杂志, 1996, 16(5): 343– 346.
- [2] HARIMANN C, MEYERS V, MASSART DL, *et al*. Validation of bioanalytical chromatographic methods[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 1998, 17(2): 193– 218.
- [3] 梁文权, 方晓玲, 高申. 生物药剂学与药物动力学[M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 222– 225.

编辑: 周卓 / 接受日期: 2010- 05- 19