

曲妥珠单抗靶向治疗胃癌的进展

赫超 倪醒之* 沈丹平

上海交通大学医学院附属仁济医院普外科(200127)

摘要 人表皮生长因子受体 2(HER2)参与多种肿瘤的发生、发展。根据 ToGA 试验结果,欧盟和美国于 2010 年先后批准曲妥珠单抗用于 HER2 阳性的晚期胃腺癌和胃食管交界处癌患者的一线治疗。然而,目前胃癌中尚无统一的 HER2 检测评分系统,其耐药机制需进一步研究。本文就近年来曲妥珠单抗靶向治疗胃癌的进展作一综述。

关键词 曲妥珠单抗; 胃肿瘤; 受体,表皮生长因子; 靶向治疗

Advances in Use of Trastuzumab Targeted Therapy for Gastric Cancer HE Chao, NI Xingzhi, SHEN Danping.
Department of General Surgery, Renji Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai (200127)
Correspondence to: NI Xingzhi, Email: niyin@yahoo.com.cn

Abstract Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) is involved in the development and progress of many tumors. Trastuzumab has been approved in European Union and United States in 2010 as the first-line treatment for patients with HER2-positive advanced adenocarcinoma of stomach or gastroesophageal junction cancer in accordance with the results of ToGA trial. However, there is still no standard HER2 scoring system for gastric cancer, and mechanism of drug resistance needs further study. This article reviewed the advances in use of trastuzumab targeted therapy for gastric cancer.

Key words Trastuzumab; Stomach Neoplasms; Receptor, Epidermal Growth Factor; Targeted Therapy

胃癌的发病率高,死亡率居恶性肿瘤的第二位。多数胃癌患者早期无明显症状,就诊时往往已处于进展期。这部分患者预后较差,5 年生存率约 5%~20%^[1];且术后局部复发或远处转移率较高,联合化疗逐渐成为进展期胃癌患者围手术期的标准治疗方案^[2]。但接受联合化疗者的中位生存期仍低于一年^[3-5],且多可引起不良反应和毒性作用^[6],降低患者生活质量。因此,寻找患者能耐受的新的有效治疗方法显得尤为重要和迫切。

一、人表皮生长因子受体 2(HER2)

HER2 是一种分子质量为 185 kDa(1 Da = 0.9921 u)的单链跨膜糖蛋白,胞外部分为配体结合区,包含 I~IV 四个子区域;胞内部分具有酪氨酸激酶活性。HER2 是人表皮生长因子受体(EGFR)家族成员之一,该家族还包括 HER1(即 ErbB1 或 EGFR)、HER3(ErbB3)和 HER4(ErbB4)。HER2 蛋白的编码基因位于第 17 号染色体,其基因扩增和蛋白表达与肿瘤细胞增殖、凋亡、黏附、侵袭和分化等有关,在多种肿瘤如乳腺癌、胃癌、卵巢癌、膀胱癌、前列腺癌、肺癌等中过表达,并参与肿瘤的发生、进展和转移,已成为近年肿瘤分子靶向治疗的研究热点之一。

曲妥珠单抗(trastuzumab)是一种人源化的单克隆抗体,

能与 HER2 蛋白胞外受体结合,抑制 HER2 蛋白参与的信号转导,起抑制肿瘤的作用;并可在高表达 HER2 的肿瘤细胞内诱发抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用(ADCC)效应而杀伤靶细胞^[7]。此外,HER2 还可通过抑制肿瘤血管生成等途径发挥抗肿瘤的作用。1985 年,FDA 已批准曲妥珠单抗用于 HER2 阳性乳腺癌的靶向治疗。约 25% 的乳腺癌患者 HER2 基因扩增和高表达^[8]。与单纯化疗相比,曲妥珠单抗联合化疗能显著改善过表达 HER2 的乳腺癌患者的生存期^[9]。

Fukushige 等^[10]首次在胃癌中发现 HER2 蛋白高表达。随后的报道中,由于样本量较少、检测方法和试剂差异、评判标准不统一等因素,导致各研究结果差异较大。2010 年,Jonsgensen^[11]总结大量已发表的研究发现免疫组化(IHC)检测 HER2 蛋白的表达率约为 19%,荧光原位杂交(FISH)检测 HER2 基因扩增阳性率约 19.4%。2007 年美国临床肿瘤学会(ASCO)和美国病理学家协会(CAP)共同发布了乳腺癌 HER2 检测指南^[12]。Hofmann 等^[13]参照乳腺癌 HER2 的检测标准 HercepTest 评分系统,提出了较为适合胃癌研究的 Hofmann 评分标准,并建议同时使用 IHC 和 FISH 两种方法检测胃癌 HER2 表达。

二、ToGA 试验

ToGA 试验是一项开放性国际多中心、随机对照 III 期临床研究,是目前关于曲妥珠单抗应用于胃癌治疗的首项规模

最大、最权威的研究。

ToGA 试验^[14]采用 IHC 和 FISH 两种方法检测 3803 例进展期胃癌或胃食管交界处癌患者组织中 HER2 蛋白表达和基因扩增水平,HER2 阳性的判断采用 Hofmann 等^[13]的标准。共 594 例 HER2 阳性患者可同时采用两种方法检测,最终 584 例接受治疗,其中 290 例单纯化疗,294 例曲妥珠单抗联合化疗。化疗药物选用 5-氟尿嘧啶(5-FU)或卡培他滨和顺铂。曲妥珠单抗第 1 d 负荷量为 8 mg/kg,以后每天 6 mg/kg 维持至疗程结束或疾病进展。HER2 阳性率为 22.1%,IHC 和 FISH 两种方法的一致率约 87.2%,欧洲和亚洲患者无明显差异。胃食管交界处癌的 HER2 阳性率高于胃癌,肠型胃癌高于弥漫型和混合型。曲妥珠单抗联合化疗组中位生存期为 13.8 个月,明显高于单纯化疗组(11.1 个月)($P=0.0046$),且无进展生存期、有效率、有效维持时间均优于单纯化疗组。

Seidman 等^[15]发现曲妥珠单抗治疗乳腺癌可产生心脏毒性。评估曲妥珠单抗静脉用药的安全性和耐受性是 ToGA 试验的重要内容之一。结果显示两组患者严重不良反应和心脏不良反应的发生率无明显差异,恶心、呕吐、中性粒细胞减少是最常见的不良反应。EORTC QLQ-C30 和症状评分结果显示加用曲妥珠单抗并未降低患者生活质量。由此可见,曲妥珠单抗在 HER2 阳性进展期胃癌和胃食管交界处癌患者的治疗中安全有效。有鉴于此,2010 年欧盟和美国 FDA 先后批准曲妥珠单抗联合化疗用于 HER2 阳性的进展期胃癌患者的一线治疗^[16,17]。

三、曲妥珠单抗治疗胃癌存在的问题

1. 胃癌 HER2 评分标准:曲妥珠单抗治疗 HER2 阳性患者的费用昂贵,因此,应提高目标人群的准确性。从临床角度而言,肠型胃癌和分化较好的胃癌是今后曲妥珠单抗治疗的主要候选人群^[18];从检测角度而言,有必要建立更为准确的胃癌 HER2 评分系统。

胃癌 HER2 尚无统一的标准,目前主要参照 Hofmann 等^[13]的评分标准。IHC 检测:0,无染色或 <10% 的癌细胞膜有染色;1+, >10% 的癌细胞膜染色较浅或仅有部分细胞膜染色;2+, >10% 的癌细胞膜或外膜低至中度染色;3+, >10% 的癌细胞膜或外膜中至高度染色。FISH 检测:每例需观察至少 50 个肿瘤细胞,确定基因扩增条件为 HER2/CEP17 ≥ 2 或 HER2 信号在肿瘤细胞中平均拷贝数 ≥ 6 。肿瘤细胞 IHC3+ 或 FISH 检测有基因扩增即为 HER2 阳性。

ToGA 试验参照这一标准,结果显示 FISH+、IHC 为 0 和 1+ 的患者以曲妥珠单抗治疗后,中位生存期并未明显改善。说明 IHC 较 FISH 更适合作为 HER2 评判的首选检查^[19]。且 FISH+、IHC 为 0 和 1+ 的患者所占比例较高,约占按照 Hofmann 评分标准为 HER2 阳性者的 22.5%^[19],与

IHC2+/FISH+ 患者所占比例相似(26%)。这一点与乳腺癌显著不同。而曲妥珠单抗联合化疗能显著延长 HER2 高表达(IHC2+/FISH+ 或 IHC3+)患者的中位生存期^[14]。因此,应进一步研究胃癌患者中 HER2 基因扩增和蛋白表达的关系以及相关影响因素,探索更适合胃癌患者 HER2 阳性的评判标准,从而指导临床选择可采用曲妥珠单抗治疗的 HER2 阳性病例。

根据 ToGA 试验结果,2010 年欧盟指南推荐 IHC 作为首选检测 HER2 状态的方法,IHC3+ 患者可直接应用曲妥珠单抗治疗,IHC2+ 患者经 FISH 证实阳性者亦可应用,其余患者不适合曲妥珠单抗治疗^[16,20]。然而,美国 FDA 指南认为 IHC3+ 患者亦需经 FISH 证实阳性才能应用曲妥珠单抗治疗^[17]。胃癌患者 HER2 阳性的评判标准仍需进一步研究探索。

2. 曲妥珠单抗的耐药:约 1/3 的 HER2 阳性的进展期乳腺癌患者对曲妥珠单抗单药治疗有效^[21,22],约 2/3 对曲妥珠单抗联合紫杉醇类化疗药物治疗有效^[23,24]。然而,这种有效的持续时间平均小于一年^[21-24]。尽管曲妥珠单抗联合化疗能改善早期乳腺癌患者的整体生存期,但约 15% 的患者治疗后仍继续进展^[25]。

ToGA 试验亦发现并非所有 HER2 表达阳性的胃癌患者均对曲妥珠单抗治疗有效,很大一部分癌细胞仍继续进展。因此,今后应进一步寻找曲妥珠单抗治疗耐药的分子机制、采取相应措施抑制耐药从而提高患者对曲妥珠单抗治疗的疗效。

四、临床前研究

目前胃癌 HER2 尚缺乏统一的评分标准,曲妥珠单抗的耐药分子机制亦需深入探讨。动物模型可为此提供良好的研究条件。裸鼠无胸腺,异体移植人胃癌后不发生排斥反应,且观察容易,实验周期短,故目前常用裸鼠建立胃癌模型,探讨曲妥珠单抗的疗效。

1969 年 Rygaard 等^[26]首次成功将人结肠癌组织移植至裸鼠侧腹壁。随后的研究大体经历了以下三个阶段:肿瘤细胞悬液皮下接种、原位接种、癌组织原位接种,其中胃癌动物模型多由胃癌细胞株皮下接种裸鼠获得。

有研究表明单独应用曲妥珠单抗能抑制 HER2 过表达的胃癌细胞株 NCI-N87 和 4-1ST 裸鼠移植瘤的生长^[27],并能增强化疗药物对胃癌细胞株 NCI-N87 和 YCC-2 的疗效^[28]。然而,胃癌细胞株经大量体外处理和筛选并在不同于体内的人工环境中生长,往往衍化成高度侵袭性或未分化肿瘤,可能伴有遗传学改变。这些胃癌细胞株移植裸鼠模型后,药物对其的治疗效果与患者临床疗效往往不同^[29]。此外,体外处理会降低细胞株的转移特性^[30]。因此,为研究曲妥珠单抗在 HER2 阳性胃癌中的作用,应建立一种更能模拟

人体环境又能稳定传代,代替患者原发肿瘤进行 HER2 靶向治疗研究的胃癌裸鼠模型,检测曲妥珠单抗对 HER2 评分处于中间位置的胃癌患者的作用,深入分析曲妥珠单抗的作用机制。

五、针对 HER2 的相关研究

曲妥珠单抗通过特异结合 HER2 蛋白胞外IV区域而在 HER2 阳性的胃癌患者中发挥抗肿瘤的作用。此外,针对 HER2 蛋白上其他靶向位点的多种药物亦是今后胃癌治疗研究的方向,如阻断胞内酪氨酸激酶活性的拉帕替尼^[31]、与 HER2 蛋白胞外 II 区域结合从而阻止二聚体形成的帕妥珠单抗、曲妥珠单抗-DM1^[32]等。此外,曲妥珠单抗与拉帕替尼在胃癌模型中具有协同效应的抗肿瘤作用^[33],其他几种靶向治疗药物联合化疗在 HER2 阳性胃癌中的疗效正在研究中。

六、总结与展望

曲妥珠单抗可有效、安全地治疗 HER2 阳性的进展期胃癌患者,目前多个国家已将其作为胃癌治疗的一线药物。然而,胃癌 HER2 尚缺乏统一的评分系统, FISH +/IHC0 或 IHC1 + 的患者对曲妥珠单抗疗效不确切;因此,应建立一种代替原发肿瘤进行 HER2 靶向治疗研究的胃癌裸鼠模型,深入探讨曲妥珠单抗治疗胃癌的作用机制,寻求更为合理的 HER2 评分系统来纳入目标人群,从而指导临床治疗,并探索曲妥珠单抗的耐药机制。

参考文献

- 1 Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24 (14): 2137-2150.
- 2 Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer [J]. *N Engl J Med*, 2006, 355 (1): 11-20.
- 3 Cunningham D, Okines AF, Ashley S. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362 (9): 858-859.
- 4 Kang YK, Kang WK, Shin DB, et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial [J]. *Ann Oncol*, 2009, 20 (4): 666-673.
- 5 Wagner AD, Grothe W, Haerting J, et al. Chemotherapy

- in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24 (18): 2903-2909.
- 6 Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al; V325 Study Group. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24 (31): 4991-4997.
- 7 Gennari R, Menard S, Fagnoni F, et al. Pilot study of the mechanism of action of preoperative trastuzumab in patients with primary operable breast tumors overexpressing HER2 [J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10 (17): 5650-5655.
- 8 Tai W, Mahato R, Cheng K. The role of HER2 in cancer therapy and targeted drug delivery [J]. *J Control Release*, 2010, 146 (3): 264-275.
- 9 Garnock-Jones KP, Keating GM, Scott LJ. Trastuzumab: A review of its use as adjuvant treatment in human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive early breast cancer [J]. *Drugs*, 2010, 70 (2): 215-239.
- 10 Fukushima S, Matsubara K, Yoshida M, et al. Localization of a novel v-erbB-related gene, c-erbB-2, on human chromosome 17 and its amplification in a gastric cancer cell line [J]. *Mol Cell Biol*, 1986, 6(3): 955-958.
- 11 Jørgensen JT. Targeted HER2 treatment in advanced gastric cancer [J]. *Oncology*, 2010, 78 (1): 26-33.
- 12 Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, et al; American Society of Clinical Oncology; College of American Pathologists. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25 (1): 118-145.
- 13 Hofmann M, Stoss O, Shi D, et al. Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study [J]. *Histopathology*, 2008, 52 (7): 797-805.
- 14 Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al; ToGA Trial Investigators. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2010, 376 (9742): 687-697.
- 15 Seidman A, Hudis C, Pierri MK, et al. Cardiac dysfunction

- in the trastuzumab clinical trials experience [J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20 (5): 1215-1221.
- 16 European Medicines Agency Evaluation of Medicines for Human Use. Committee for medical products for human use post-authorisation summary of positive opinion for herceptin. http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/opinion/Herceptin_82246709en.pdf
 - 17 Herceptin (trastuzumab) label. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/103792s5250lbl.pdf
 - 18 卞学艺, 叶青青, 王瑶, 等. HER2 基因扩增和蛋白表达与胃癌临床病理特征和预后的关系[J]. *胃肠病学*, 2011, 16 (5): 267-271.
 - 19 Albarello L, Pecciarini L, Doglioni C. HER2 testing in gastric cancer[J]. *Adv Anat Pathol*, 2011, 18 (1): 53-59.
 - 20 Rüschoff J, Dietel M, Baretton G, et al. HER2 diagnostics in gastric cancer-guideline validation and development of standardized immunohistochemical testing [J]. *Virchows Arch*, 2010, 457 (3): 299-307.
 - 21 Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease [J]. *J Clin Oncol*, 1999, 17 (9): 2639-2648.
 - 22 Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20 (3): 719-726.
 - 23 Seidman AD, Fornier MN, Esteva FJ, et al. Weekly trastuzumab and paclitaxel therapy for metastatic breast cancer with analysis of efficacy by HER2 immunophenotype and gene amplification[J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19 (10): 2587-2595.
 - 24 Esteva FJ, Valero V, Booser D, et al. Phase II study of weekly docetaxel and trastuzumab for patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20 (7): 1800-1808.
 - 25 Bender LM, Nahta R. Her2 cross talk and therapeutic resistance in breast cancer[J]. *Front Biosci*, 2008, 13: 3906-3912.
 - 26 Rygaard J, Povlsen CO. Heterotransplantation of a human malignant tumour to "Nude" mice [J]. *Acta Pathol Microbiol Scand*, 1969, 77 (4): 758-760.
 - 27 Fujimoto-Ouchi K, Sekiguchi F, Yasuno H, et al. Antitumor activity of trastuzumab in combination with chemotherapy in human gastric cancer xenograft models [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2007, 59 (6): 795-805.
 - 28 Gong SJ, Jin CJ, Rha SY, et al. Growth inhibitory effects of trastuzumab and chemotherapeutic drugs in gastric cancer cell lines[J]. *Cancer Lett*, 2004, 214 (2): 215-224.
 - 29 Sausville EA, Burger AM. Contributions of human tumor xenografts to anticancer drug development [J]. *Cancer Res*, 2006, 66 (7): 3351-3354.
 - 30 An Z, Jiang P, Wang X, et al. Development of a high metastatic orthotopic model of human renal cell carcinoma in nude mice: benefits of fragment implantation compared to cell-suspension injection [J]. *Clin Exp Metastasis*, 1999, 17 (3): 265-270.
 - 31 Pytel D, Sliwinski T, Poplawski T, et al. Tyrosine kinase blockers: new hope for successful cancer therapy [J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2009, 9 (1): 66-76.
 - 32 Barok M, Tanner M, Köninki K, et al. Trastuzumab-DM1 is highly effective in preclinical models of HER2-positive gastric cancer [J]. *Cancer Lett*, 2011, 306 (2): 171-179.
 - 33 Wainberg ZA, Anghel A, Desai AJ, et al. Lapatinib, a dual EGFR and HER2 kinase inhibitor, selectively inhibits HER2-amplified human gastric cancer cells and is synergistic with trastuzumab *in vitro* and *in vivo* [J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16 (5): 1509-1519.

(2012-03-20 收稿)