

· 刊授继续医学教育 ·

[文章编号] 1673 - 1557(2009)02 - 0151 - 03

[中图分类号] R730.5

[文献标志码] A

恶性肿瘤的分子靶向检测与靶向治疗

黄晓赤¹, 罗克枢²

(1. 成都市第六人民医院, 四川 成都 610051; 2. 成都军区总医院, 四川 成都 610083)

近几年,随着对恶性肿瘤发生和发展分子机理的深入研究,肿瘤靶向治疗在肿瘤的治疗领域发挥着越来越重要的作用。由于靶向治疗药物是针对某种恶性肿瘤细胞所特有的靶点进行抑制、阻断和攻击,因此检测肿瘤中是否存在靶向药物作用的相应分子靶点,已成为临床医师实施靶向药物治疗的依据。本文就有关肿瘤靶向检测与靶向治疗的应用及进展情况作一介绍。

1 靶向治疗的相关概念

最近几年,由于对肿瘤的生物学研究已深入到分子水平^[1-5],各类恶性肿瘤中癌基因突变和过表达、抑癌基因失活和丢失、基因转录和蛋白产物异常、信号传导通路异常活化、细胞周期调节失控等诸多方面的因素导致人体细胞凋亡抑制、细胞增殖失控进而形成肿瘤的各个环节已被进行大量的研究和探讨,并找出肿瘤发生和发展过程中涉及到的异常分子作为靶点,设计和研制针对这些已知的特定分子靶点的药物,即分子靶向药物。这些药物与化学治疗有所不同。化学治疗攻击的目标是抑制增殖迅速的肿瘤细胞的DNA合成,也就是通常所说的“细胞毒”作用,对正常细胞也都会有相当程度的不良反应。而分子靶向治疗针对的是细胞癌变过程的基因、受体或转导过程中关键的酶。因此,靶向治疗与化疗的攻击目标是不同的^[11,21]。靶向治疗药物因其只作用于有特定靶点的肿瘤故特异性较强而疗效明显,同时对正常细胞损害较小,不良反应更轻微,有着巨大的潜力和良好前景。

2 靶向治疗的分类

由于分子靶向治疗仍处于发展的初期阶段,目前没有国际公认的分类,但从作用的部位或针对的靶点可以将药物分为两大类^[11,2,41]: 单克隆抗体。某些表面抗原主要存在于恶性肿瘤细胞而较少存在于周围正常细胞,这些肿瘤的相关抗原可成为特异性抗体结合的靶点,针对这些靶点的单克隆抗体与之结合并在肿瘤细胞上引发特异性免疫反应而阻断肿瘤发展。这类药物单用大多有一定疗效,与其他化疗药物联合应用可以明显提高疗效。该类药物有针对B细胞淋巴瘤的利妥昔单抗,有用于治疗慢性淋巴细胞白血病的阿仑单抗和针对乳腺癌HER2基因的曲妥珠单抗以及针对肺癌等肿瘤组织内血管生长的贝伐单抗等等。小分子化合物。某些非细胞毒性小分子化合物具有明确的攻击靶点作用,根据治疗靶点的多少分为单靶点药物和多靶点药物,该类药物通过阻断治疗中异常活化的激酶、生长因子和信号传导通路等途径来抑制肿瘤生长,达到治疗目的。这类药物如伊马替尼、埃罗替尼、索拉非尼、吉非替尼和苏尼替尼等。两种分类在治疗中是可以互相包容的。目前将能够

抑制两条或多条细胞信号传导通路的小分子酪氨酸激酶抑制剂称为多靶点药物,例如索拉非尼、舒尼替尼等,这两种药物作用的靶点类似,但具体细节有不同。使用多靶点药物是因为细胞传导通路会有旁路,阻断正常通路再同时阻断旁路可能有更好的疗效。

3 靶点选择的方法

不同恶性肿瘤要依据不同的靶点选择不同的靶向药物治疗,因此检测肿瘤组织靶点是靶向治疗的基础^[1]。国内目前检测靶点的工作由大中型医院病理科完成。检测方法有免疫组织化学(ICH)、荧光原位杂交(FISH)、显色原位杂交(CISH)、印迹杂交(Southern blot)、常规PCR和即时荧光PCR等。在众多的先进技术中免疫组织化学是最常用、最简便和最廉价的方法,在国内已广泛应用。例如现代恶性淋巴瘤的分类必须依赖光镜形态和免疫组化标记的结合才能作出正确诊断,和拟定相应的治疗方案,胃肠间质细胞瘤也必须依赖免疫组化来确定肿瘤组织中是否存在Kit基因突变而实施相应的治疗。原位杂交的方法由于检测价格昂贵(每例1500~3000元),技术条件要求高,在国内应用范围有限。其中CISH检测法由于染片和读判的方法与ICH相似,故操作简便,国内有多家检测中心使用,其优点在于能够同时显示基因改变和组织学形态,切片可以长期保存。但该方法的准确性和临床意义有待进一步评估。FISH检测法准确性高,重复性好,与疗效相关性好,但因检测设备和费用昂贵等因素此项检测的临床应用较少^[5]。

4 常用的分子靶点检测和靶向药物的治疗

靶点检测的内容包括生长因子受体如表皮生长因子受体(EGFR)和血管内皮生长因子受体(VEGF)、激素受体如雌孕激素受体(ER和PR)、激酶类如Kit蛋白等等。

4.1 Kit蛋白(CD117)。Kit蛋白属于非受体酪氨酸激酶的一种,绝大多数胃肠间质细胞瘤(GIST)存在Kit基因功能获得性突变并表达Kit蛋白^[6-9],应用免疫组化方法检测肿瘤组织,CD117阳性反应定位在肿瘤细胞膜或胞质,阳性的GIST病例用靶向药物甲磺酸伊马替尼治疗有效率近90%,因此对GIST而言检测肿瘤组织中CD117的表达状况并进行靶向治疗已成为必要的诊治手段。但最新的研究结果发现甲磺酸伊马替尼治疗GIST后有部分肿瘤会产生耐药反应,耐药的GIST在基因型上有新的变化,许多经甲磺酸伊马替尼治疗的GIST患者最终因获得性耐药而发生转移。因此靶向药物治疗GIST后所导致的肿瘤细胞继发性Kit基因突变和产生耐药能力是靶向治疗所面临的新问题。最近报道,一种新的酪氨酸激酶抑制剂苹果酸苏尼替尼的小分子化合物被发现对伊马替尼耐药的GIST有很好的

通讯作者: 罗克枢, luokeshu@sohu.com

疗效,并已经被作为治疗耐药 GIST的二线药物^[4]。

4.2 表皮生长因子(EGFR)。EGFR是一种跨膜蛋白,它属于一个包括四种相关蛋白的家族,家族成员系 HER1、HER2、HER3和 HER4。EGFR即 HER1。大多数人类上皮癌是以生长因子受体(GFR)和 EGFR家族的功能性活化为标志的^[10],EGFR在癌组织中的过表达与癌细胞获得自发性增殖和失控性生长的能力,促进侵袭和转移并诱导肿瘤组织内新生血管形成有密切关系。因此 EGFR最先被提出作为上皮起源的恶性肿瘤的靶点,目前有两类 EGFR拮抗剂已经用于临床,这两类药物分别为抗 EGFR的单克隆抗体(西妥昔单抗和帕尼单抗)和小分子 EGFR酪氨酸激酶抑制剂(吉非替尼和埃罗替尼),这些药物在某些国家已获准用于转移性非小细胞肺癌、结直肠癌、头颈部鳞癌和胰腺癌的治疗^[10,11]。

4.3 HER2蛋白(c-erbB-2)。HER2蛋白是 EGFR的家族成员之一,是一种具有受体酪氨酸激酶活性的蛋白,该蛋白在控制上皮细胞生长、分化黏附和活动等细胞传导通路的活化上起重要作用,因此多种癌组织如乳腺癌、肺癌和胰腺癌的某些病例表达 HER2蛋白。临床应用已经表明抗 HER2蛋白的靶向治疗药物曲妥珠单抗(herceptin)的主要作用机理包括下调 HER2基因表达,拮抗 HER2家族的促生长作用,介导抗体依赖性细胞毒作用,增强化疗所致的细胞毒性等,以遏止肿瘤细胞生长或杀伤肿瘤细胞,但对 HER2阴性的肿瘤细胞或正常细胞没有影响。目前对有淋巴结转移的 HER2阳性的乳腺癌病例已广泛采用曲妥珠单抗单独治疗或与其他药物联合化疗^[12-14],能明显提高患者的生存率。但因在治疗中发现曲妥珠单抗可导致某些患者的心脏毒性反应,2007年美国临床肿瘤学会和病理医师协会在相关指南中对 HER2阳性乳腺癌病例的靶点检测和阳性标准进行了细致和严格的规范^[12]。

4.4 TOP2A。TOP2A是与 DNA结构变化相关的一种核酶,在 DNA复制和细胞增殖过程中起重要作用。HER2蛋白和 TOP2A在多种肿瘤组织中共同表达^[13],提示两种基因在肿瘤发生过程中可能存在功能联合,而且两者的共同扩增已被用于指导一些肿瘤治疗方案的制定。TOP2A既是抗癌化疗药物的重要靶点,也是多药耐药基因之一。近年来还被视为细胞增殖相关的标记。特别是 TOP2A和 HER2基因的共同扩增已成为当前肿瘤靶向治疗的研究热点^[13,14],尤其在乳腺癌靶点检测和靶向治疗中两种基因的联合检测并确定两种基因的共同扩增时,使用曲妥珠单抗治疗效果更好。胰腺癌患者的靶向检测和靶向治疗也有类似的情况。

4.5 血管内皮生长因子(VEGF)。VEGF是促脉管生成因子中最重要的一种,在多种恶性肿瘤的血管生成、肿瘤形成及生长转移中均有重要作用^[15-18]。肿瘤细胞生长迅速而导致的缺血缺氧可刺激 VEGF表达增强,促进血管和淋巴管的生长而成为肿瘤的滋养脉管。因此基于血管生成理论的单抗类药物如贝伐单抗和小分子激酶抑制剂如索拉非尼已用于肺癌和卵巢癌等肿瘤的治疗。抗血管生成的靶向治疗药物与其他药物联合应用于难治性非小细胞肺癌的治疗可以延长患者的生存期,获得病情缓解和生活质量的提高。然而抗血管生成的靶向治疗也存在耐药问题,停药后肿瘤的复发和转移性生长导致治疗的失败。由于晚期肺癌放化疗的治疗效果不太理想,肿瘤临床医师对 VEGF的靶向治疗药物投入更多的关注和期待。

5 靶向治疗药物的不良反应

靶向治疗药物的耐药性已成为治疗中不可忽视的问题^[2,5]。例如约 50%的 GIST对甲磺酸伊马替尼治疗产生获得性耐药,耐药的 GIST在基因型上有新的变化。如何防止靶向治疗耐药是一个新的挑战性的问题,目前尚无有效的应对措施。除耐药性以外,靶向治疗药物和其他的治疗药物一样,也会产生不良反应^[2,8,12],主要有以下几方面:皮肤毒性反应。手足躯干皮肤出现皮肤反应和皮疹,皮肤反应的特征为感觉迟钝、感觉异常、红斑、水肿、过度角化、皮肤干燥和皲裂、有结节样水疱和脱皮等。胃肠毒性。胃肠道症状包括腹泻、恶心呕吐、腹胀疼痛等,这些症状可以发生在治疗的任何阶段。心血管毒性。靶向药物引起的心血管不良反应已引起临床的广泛关注,多篇文献报道已表明 VEGF抑制剂和 HER2抑制剂等可以引起高血压和心脏不良事件如充血性心力衰竭、心肌缺血或心肌梗死、左心室射血分数下降和 QT时间延长等,并有致死案例报道。虽然药物引起心血管毒性的机理尚不清楚,但对相应患者严格检测靶点,控制靶向治疗的应用人群并在应用后密切监控血压变化,定期进行心电图和超声心动图检查已成为靶向治疗过程中防止不良心血管事件发生的又一任务。血液毒性。血液毒性主要体现在中性粒细胞减少、血小板减少、淋巴细胞减少及出血和贫血等方面。因此用药时需密切监控血液毒性,并建议在每个使用周期的 d 14进行血液学检查,以便发现问题及时采取减量或停药等措施。甲状腺功能紊乱。主要体现在促甲状腺素(TSH)水平升高或出现甲状腺功能减退症状。

随着肿瘤靶点检测和靶向治疗药物的不断涌现,为肿瘤患者的治愈或缓解带来更多希望的同时也伴随着临床必须面对的靶向治疗药物和不良反应问题,因此如何正确选择肿瘤组织的靶点,选择靶向治疗药物和处理不良反应需要临床病理医师和临床肿瘤医师共同面对,以给肿瘤患者带来最大的临床获益。

[参考文献]

- [1] 郑杰. 做好靶向病理诊断,夯实靶向治疗的基础[J]. 中华病理学杂志, 2007, 36(7): 433 - 436.
- [2] 沈琳. 胃肠道肿瘤化疗及靶向药物治疗对病理学发展的需求[J]. 中华病理学杂志, 2007, 36(7): 435 - 437.
- [3] 朱雄增. 重视与恶性肿瘤治疗和预后相关的病理学检查[J]. 临床与实验病理学杂志, 2008, 24(3): 259 - 261.
- [4] 史恩滋, 朱雄增. 胃肠道间质瘤的分子分型与靶向治疗[J]. 中华病理学杂志, 2008, 37(8): 555 - 558.
- [5] 江泽飞, 申戈. 乳腺癌靶向治疗药物的进展对临床病理学要求[J]. 中华病理学杂志, 2007, 36(7): 435 - 437.
- [6] Debiec - Rychter M, Sciot R, Le Cesne A, et al. KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours[J]. Eur J Cancer, 2006, 42(8): 1093 - 1103.
- [7] Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up[J]. Am J Surg Pathol, 2005, 29(1): 52 - 68.
- [8] 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.
- [9] Pauwels P, Debiec - Rychter M, Stul M, et al. Changing phenotype of gastrointestinal stromal tumours under imatinib mesylate treatment: a

- potential diagnostic pitfall[J]. *Histopathology*, 2005, 47(1): 41 - 47.
- [10] Nomanno N, De Luca A, Bianco C, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling in cancer[J]. *Gene*, 2006, 366(1): 2 - 16.
- [11] Herbst RS. Role of novel targeted therapies in the clinic [J]. *Br J Cancer*, 2005, 92 Suppl 1: S21 - S27.
- [12] Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor Receptor 2 testing in breast cancer[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2007, 131(1): 18.
- [13] Robert N, Leyland - Jones B, Asmar L, et al. Randomized phase 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.
- [14] Joensuu H, Kellokumpu - Lehtinen PL, Bono P, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(8): 809 - 820.
- [15] Ohno M, Nakamura T, Kunimoto Y, et al. Lymphagenesis correlates with expression of vascular endothelial growth factor - c in colorectal cancer [J]. *Oncol Rep*, 2003, 10(4): 939 - 943.
- [16] Maeda K, Yashiro M, Nishihara T, et al. Correlation between vascular endothelial growth factor C expression and lymph node metastasis in T1 carcinoma of the colon and rectum [J]. *Surg Today*, 2003, 33(10): 736 - 739.
- [17] Hirakawa S, Brown LF, Kodama S, et al. VEGF - C - induced lymphangiogenesis in sentinel lymph nodes promotes tumor metastasis to distant sites [J]. *Blood*, 2007, 109(3): 1010 - 1017.
- [18] 王丽辉, 王波, 李连宏, 等. 乳腺癌 VEGF, MMP - 9及 COX - 2蛋白表达与淋巴道转移和血管生成的相关性 [J]. *临床与实验病理学杂志*, 2008, 24(2): 154 - 157.
- (2008 - 12 - 10收稿; 2008 - 12 - 25修回)
本文编辑: 董小龙

[文章编号] 1673 - 1557(2009)02 - 0153 - 02

[中图分类号] R587.2

[文献标志码] A

糖尿病肾病的透析治疗

黄斌

(成都市第二人民医院, 四川 成都 610017)

糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 是糖尿病常见的慢性并发症之一。自胰岛素应用以来, 糖尿病急性并发症如酮症酸中毒的死亡率已大大下降, 尤其是近年来随着患者教育的开展、公众健康意识的提高, 糖尿病病人的寿命大大延长。而慢性并发症尤其是血管并发症已成为其死亡的主要原因。

1 概况

1.1 流行病学。DN在糖尿病人群中的发生率约为 20% ~ 40% (美国), 伴有终末期肾病的 5年生存率小于 20%, 我国 2001年全国 30多个省、市、自治区 24 000多例住院糖尿病患者调查, DN的患病率约为 33%。DN致尿毒症死亡者, 约占诊断年龄 31岁以下糖尿病病人的 27% ~ 31%, 美国维持性血液透析病人的 43%为 DN, 我国 1999年统计 DN占全部透析病人的 13.3%, 现数量还在增加。2型糖尿病中的 DN的发病率相对 1型糖尿病较低, 约占 20%。DN的患病率与病程关系极为密切, 1型糖尿病病程 5年以上发病率急剧升高, 2型糖尿病 <5年为 7% ~ 10%, 20 ~ 25年为 20% ~ 35%, 25年以上为 57%。

1.2 糖尿病肾病的病因。非常复杂, 至今还有很多问题尚不明了。已明确的是 DN的发生也是遗传因素和环境因素长期共同作用的结果。代谢因素: 高血糖, 蛋白非酶糖化, 胶原蛋白的糖化, 胶原合成增加、降解减少, 肾小球基底膜 (GBM) 增厚, 系膜基质增加。血流动力学改变: 早期肾小球滤过率 (GFR) 的增高, 常伴有肾血流量增多和肾脏体积增大。多元醇通道活性增加。肾小球滤过屏障改变。激素作用: 前列腺素、内皮素、心钠素等。其他。吸烟、高血压、高血脂、饮食、药物等。近年来在基因研究方面有许多新的发现, Coser等研究发现, 醛糖还原酶基因 (AR) 多态性与血糖控制差的 2型糖尿病患者 DN发病率增加有关; 血管紧张素受体 1 (AGTR1) A1166C的 A基因型与 DN的危险性有关; 心钠素 (ANP) 的 T2238C基因多态性与 DN

有关; 内皮型一氧化氮合酶 (eNOS) 基因、载脂蛋白 E (ApoE) 基因、葡萄糖转运蛋白 (GLUT) 基因等。

1.3 糖尿病肾病的病理改变。肾脏肥大: DN的早期, 伴有 GFR增加, 可随血糖控制而恢复。肾小球硬化: 结节型、弥散型、渗出型。肾小管 - 间质损害: 肾小管上皮细胞的颗粒样、空泡样变性, 间质纤维化。血管损害: 肾入球、出球小动脉壁的玻样变, 肾动脉及其分支的粥样硬化。肾小球基膜的组织化学改变: 基膜糖蛋白发生非酶糖化, 使肾小球基膜增厚, 系膜内基膜样物质增加。

1.4 糖尿病肾病的临床表现。期: GFR增加, 肾脏体积增大。新诊断的 1型糖尿病就可有此改变。可逆。期: 正常白蛋白尿期。尿白蛋白排泄率 (UAE) < 20 $\mu\text{g} \cdot \text{min}^{-1}$ 或 < 30 $\text{mg} \cdot 24\text{h}^{-1}$ 。GFR多 > 150 $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$, 血压多正常。期: 早期糖尿病肾病、隐性 DN、亚临床 DN, 微量白蛋白尿 (MAU)。UAE持续升高 20 ~ 200 $\mu\text{g} \cdot \text{min}^{-1}$, 30 ~ 300 $\text{mg} \cdot 24\text{h}^{-1}$ 。后期 GFR开始下降, 血压开始升高。期: 临床糖尿病肾病。大量蛋白尿 UAE > 200 $\mu\text{g} \cdot \text{min}^{-1}$, 持续尿蛋白 > 0.5 $\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$, 低蛋白血症、水肿、高血压。期: 终末期肾功衰。Cr升高, 高血压、水肿、贫血等。

有人发现 2型糖尿病患者 DN发病初期不存在肾脏体积增大和 GFR增加的现象, 故主张将 1型糖尿病 DN分为 5期, 而 2型糖尿病的 DN分为 4期。

1.5 糖尿病肾病的诊断。早期常无症状, 出现症状往往已进入 DN的中期或晚期, 因而早期诊断必须依靠实验室检查。蛋白尿是主要的诊断依据。监测微量白蛋白尿非常重要。、期主要为功能性改变, 可逆, 临床不能确诊。

1.5.1 早期糖尿病肾病: 微量白蛋白尿。UAE 20 ~ 200 $\mu\text{g} \cdot \text{min}^{-1}$, 或 30 ~ 300 $\text{mg} \cdot 24\text{h}^{-1}$ 。