

大肠癌和胃癌个体化疗的现状与未来

刘宝瑞, 钱晓萍

刘宝瑞, 钱晓萍, 南京大学医学院附属鼓楼医院肿瘤中心暨
南京大学临床肿瘤学研究所 江苏省南京市 210008

刘宝瑞, 南京大学医学院附属鼓楼医院肿瘤中心主任, 南京大学
临床肿瘤研究所所长, 教授, 博士生导师, 主要从事消化系统肿瘤
个体化疗的研究.

通讯作者: 刘宝瑞, 210008, 江苏省南京市, 南京大学医学院附
属鼓楼医院肿瘤中心暨南京大学临床肿瘤学研究所.

baoruiliu@nju.edu.cn

电话: 025-83304616-21002 传真: 025-83107081

收稿日期: 2007-04-11 接受日期: 2007-05-16

State of tailored chemotherapy for colorectal and gastric cancers

Bao-Rui Liu, Xiao-Ping Qian

Bao-Rui Liu, Xiao-Ping Qian, Oncology Center, The Affil-
iated Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical
School; Clinical Oncology Institute of Nanjing University,
Nanjing 210008, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Bao-Rui Liu, Oncology Center, the
Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University
Medical School; Clinical Oncology Institute of Nanjing
University, Nanjing 210008, Jiangsu Province,
China. baoruiliu@nju.edu.cn

Received: 2007-04-11 Accepted: 2007-05-16

Abstract

Colorectal and gastric cancers are very common disease entities in China. Postoperative chemo-radiotherapy has become the standard of care for treatment of colorectal and gastric cancers, mainly because most diagnoses are at late or advanced stages. Based on statistics from large sample studies and because of the heterogeneity among patients having the same site of cancer, there are variations in the effects and toxicity among those receiving standard chemotherapy. Tailored chemotherapy based on pharmacogenetics and pharmacogenomics has received much attention and has shown predictive potential. The present paper focuses on advances in tailored chemotherapy in colorectal and gastric cancers to determine the potential value of the drug-associated genes.

Key Words: Colorectal cancer; Gastric cancer; Individual chemotherapy

Liu BR, Qian XP. State of tailored chemotherapy for

colorectal and gastric cancers. Shijie Huaren Xiaohua
Zazhi 2007;15(18):1979-1982

摘要

大肠癌和胃癌是我国常见的肿瘤, 由于我国大多数大肠癌和胃癌患者确诊时已属中晚期, 因此, 化疗作为全身性内科治疗手段成为患者的主要选择. 目前肿瘤的“标准化疗”仍然是以大样本统计学结果为基础选择化疗药物的治疗. 由于肿瘤本身以及个体之间异质性的存在, 同一部位的肿瘤对“标准化疗”的敏感性和毒副作用差异很大. 以药物基因组学及药物遗传学为基础的“个体化疗”受到广泛关注, 并显示出其潜在的应用前景. 本文着重论述大肠癌和胃癌领域“个体化疗”的研究进展, 初步探索各种有药物相关基因的应用价值.

关键词: 大肠癌; 胃癌; 个体化疗

刘宝瑞, 钱晓萍. 大肠癌和胃癌个体化疗的现状与未来. 世界华
人消化杂志 2007;15(18):1979-1982

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/1979.asp>

0 引言

大肠癌和胃癌的化疗是临床最常采用的治疗方式. 大肠癌公认的化疗方案由5-氟尿嘧啶(5-FU)与草酸铂或开普拓组成, 有效率不超过50%. 胃癌的化疗自从1980年代获得应用以来, 化疗方案经历了诸多演变. 大样本随机对照研究表明, 迄今最常采用的药物主要有5-FU类、蒽环类、铂类和紫杉类, 但是任一组合的方案有效率也不超过50%^[1-5]. 提高大肠癌和胃癌化疗疗效、减少无效化疗是临床迫切需要解决的难题. 最近3-5 a的研究证实, 药物基因组学(pharmacogenomics)/遗传学(pharmacogenetics)指导下“个体化疗”是提高化疗效果的必然选择.

1 个体化疗是提高疗效的必然选择

个体化疗是指通过对肿瘤自身药物敏感性的检查, 选择敏感的药物进行化疗的方法^[6-7]. 在理

■背景资料

近年来的研究表明, 以药物遗传学或药物基因组学为基础的“个体化疗”在提高化疗疗效方面起着重要作用. 通过检测患者自身的药物相关基因的表达或变异水平, 初步预测患者对化疗药物的敏感性, 从而指导临床化疗药物的选择, 具有潜在的应用前景.

■研发前沿

目前的“个体化疗”领域,仅非小细胞肺癌有前瞻性的临床研究报告,其他领域主要为回顾性研究。而这领域在非小细胞肺癌领域所取得的成绩令人瞩目。

念上,个体化疗显然较当前的常规化疗(以大样本统计学资料为依据选药)有明显优势。在实践中,个体化疗经历了漫长的体外肿瘤细胞敏感实验、体内肿瘤组织药物敏感实验等过程,终因检查技术复杂、耗时漫长、质控困难及肿瘤自身的复杂性等因素,临床治疗效果评价不肯定。最近3-5 a,药物遗传学/药物基因组学在化疗药物作用机制等方面的研究获得了突破性进展,发现化疗药物对肿瘤细胞的杀伤效应与特定的一种(1组)基因的多态性和/或表达显著相关。通过相关基因的检查,预测该化疗药物的疗效,选择合适的药物进行化疗,已经成为提高疗效、减少无效治疗的合理选择。事实上,在2004年美国临床肿瘤大会(ASCO)上就有专家推测:未来5-10 a的肿瘤化疗可能会由目前的常规标准化疗向个体化疗过渡;2005年ASCO会议将个体化疗誉为化疗的革命性变化;2006年ASCO会议鉴于个体化疗在肺癌治疗上获得肯定的最新资料,指出肺癌已经迎来了个体化疗的时代(comes of age)^[8]。2006-09美国《新英格兰医学杂志》发表了肺癌个体化疗里程碑式的文章:761例非小细胞肺癌中,只有核苷酸切除修复酶(excision repair cross-complementing 1, ERCC1)表达阴性者标准化疗(含铂方案,迄今国内外广泛采用)才能延长生存时间;而表达阳性者标准化疗与不化疗相比对生存时间毫无贡献^[9]。该报道已引起广泛关注,强烈提示个体化疗比目前广泛采用的标准化疗更合理、更科学,个体化疗对于肺癌而言,开始日趋成熟。

2 大肠癌的个体化疗

大肠癌也是美欧发达国家的常见肿瘤,其个体化疗的相关研究近来逐渐增多,但是主要集中于以下著名研究机构:美国Massachusetts General Hospital/Dana-Farber/Harvard Cancer Center、美国Southern California University和德国Univ. of Hamburg。综合欧美国家研究结果,发现铂类相关基因研究较为深入,其中肿瘤组织ERCC1 mRNA水平已经被证实与铂类药物的敏感性显著相关;大肠癌外周血细胞的*XPD*, *XRCC1*, *ERCC1*, *GSTP1*等基因的SNPs也与铂类敏感性相关。2004年Univ. of Hamburg和Univ. of Southern California在BJC杂志公布了他们的发现:上述4种铂类相关基因SNPs的联合检查结果与铂类药物治疗后患者生存时间存在显著相关性:大肠癌患者这4个基因变异与否,铂类化疗后平均生

存差异竟然为17.4 mo和5.4 mo之大^[10]。最近,来自日本的报道对5-FU疗效与相关基因的关系进行了较为深入研究,发现传统的5-FU体内代谢途径的几个酶基因的价值有限,采用基因芯片筛出的多种基因组合较一种基因更具价值,并提出了疗效指数(response index)的概念^[11]。虽然大肠癌5-FU相关基因筛选的研究刚刚开始,涉及的临床病例数也很少难以获得肯定性结论,这种多基因组合及疗效指数的模式预计更具有科学性与实用价值。

3 胃癌个体化疗

胃癌的个体化疗相关研究与肺癌和大肠癌相比显得明显滞后,国外仅有一些零散的文献报道。文献涉及到的基因有铂类相关的*XPD*, *ERCC1*, *GST*和*GADD45A*; 5-FU类相关的*TS*, *DPD*, *TP*和*OPRT*等已知基因。胃癌例数超过50例的5-FU相关文献只有5篇,其中基因表达者2篇,基因多态性3篇^[12-16]。来自日本59例胃癌5-FU代谢途径4个基因(*TS*, *OPRT*, *TP*和*UP*)的表达结果显示*OPRT* mRNA高表达与*TS* mRNA低表达者5-FU化疗易获得疗效;来自德国61例胃癌5-FU相关基因(*TS*, *DPD*和*TP*) mRNA表达结果却发现*TS* mRNA水平与疗效无明显相关性; *TS*的基因型却与胃癌5-FU疗效及预后有相关性。胃癌例数超过50例的铂类相关文献仅有3篇^[13,15-16]。其中德国61例胃癌组织的*GADD45A* mRNA表达水平与疗效及生存时间有一定的相关性,52例胃癌*GST*多态性与疗效及生存时间相关。从以上文献中可以看出胃癌的个体化疗相关研究还处于起步阶段,例数不多、深入不够,主要是研究已知基因,不同人种结果还不尽一致,缺乏类似肺癌和大肠癌那样的大样本多基因研究。

我们从2004年开始就在南京从事胃癌的药物遗传学/基因组学研究。在建立了稳定的从石蜡组织扩增微量mRNA等技术的基础上,先后开展了多项本项目相关研究,发现:(1)胃癌组织ERCC1 mRNA水平的高低与铂类化疗生存时间存在显著相关性, *TS* mRNA水平与5-FU疗效关系不肯定;(2)胃癌*XRCC1*多态性与疗效相关,而*XPD*和*GST*基因多态性未能够显示与铂类化疗疗效的相关性,该结果与欧洲文献报道有所不同。此外,我们还紧密联系临床需求,分别以恶性腹水上清和肿瘤细胞为研究对象,探讨了胃癌实时个体化治疗的可能性,发现:(1)腹水上清中可以检查出游离mRNA的存在,且可以定量检

■创新盘点

本文总结了我国常见消化系肿瘤(大肠癌和胃癌)个体化疗方面的研究进展,并结合我国的研究现状,提出在我国开展“个体化疗”尚需完善的工作。

查; (2)腹水肿瘤细胞表达的某些药物疗效相关基因水平与实时药物敏感结果具有统计学的相关性。以上结果为后续进一步深入研究奠定了基础。相关内容将在国内外杂志陆续报道。根据我们掌握的信息, 以腹水为对象开展个体化疗或实时个体化疗相关研究, 在外国国内均尚属首次。

4 个体化疗尚待完善之处

根据药物遗传学/药物基因组学知识开展的个体化疗研究是肿瘤化疗的最受瞩目的内容, 代表了肿瘤化疗的进一步精细化和发展方向, 且已在肿瘤界获得广泛肯定。但是, 该领域毕竟是最近3-5 a才快速发展起来的年轻的学术分支, 除了对非小细胞肺癌铂类化疗(ERCC1 mRNA及蛋白水平)有临床大样本多中心研究结果以外, 尚有很多问题有待明确与回答。

4.1 种族差异 基因的多态性在不同种族人群常常表现出明显差异。现有文献资料中铂类和紫杉类相关基因几乎均源于美欧人种, 5-FU类相关基因主要源于日本。这些已发现的基因对中华民族的价值显然不会完全等同于国外的结果, 需要逐一验证。我们的前期研究也证实了种族差异不可忽视。

4.2 肿瘤类型 肿瘤类型不同, 如肺癌、大肠癌和胃癌等, 肿瘤发生及生物学行为相关的基因谱不尽相同。

4.3 药物基因谱 迄今的发现均提示任一药物的疗效都有多种基因参与。发现每一种化疗药物的疗效相关基因谱, 建立数学模型, 以疗效指数(response index)为参考点, 无疑更为合理。目前这一思路见诸于文献仅有半年的时间(为5-FU相关、22例大肠癌), 有大量基础和临床性工作需要完善^[12]。

4.4 实时个体化疗 目前的个体化疗相关文献, 均集中于初次化疗前肿瘤组织某一基因的表达与疗效的关系。事实上, 基因表达水平是随着漫长的药物的干预而不断发生变化的。因此, 努力寻找具有临床可操作潜力的技术, 开展实时个体化疗的研究, 更符合临床需求, 潜力更大。由于个体化疗本身就是近年来刚刚兴起的肿瘤化疗的新领域, 我们查阅国内外文献, 尚未发现涉及“实时个体化疗”的报道。

大肠癌和胃癌是我国人群高发的肿瘤。在国内系统开展大肠癌和胃癌的个体化疗及实时个体化疗的研究, 既有鲜明的科学性, 又具有潜

在的实用价值。根据我们的前期工作基础, 相信经过深入研究, 会对提高大肠癌和胃癌治疗效果、减少无效化疗作出相应的贡献。

5 参考文献

- 1 Park DJ, Lenz HJ. Determinants of chemosensitivity in gastric cancer. *Curr Opin Pharmacol* 2006; 6: 337-344
- 2 刘宝瑞, 刘文超. 现代肿瘤化疗手册. 第1版. 西安: 世界图书出版公司, 2000: 82-93
- 3 Sadighi S, Mohagheghi MA, Montazeri A, Sadighi Z. Quality of life in patients with advanced gastric cancer: a randomized trial comparing docetaxel, cisplatin, 5-FU (TCF) with epirubicin, cisplatin, 5-FU (ECF). *BMC Cancer* 2006; 6: 274
- 4 Sumpter K, Harper-Wynne C, Cunningham D, Rao S, Tebbutt N, Norman AR, Ward C, Iveson T, Nicolson M, Hickish T, Hill M, Oates J. Report of two protocol planned interim analyses in a randomised multicentre phase III study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophagogastric cancer receiving ECF. *Br J Cancer* 2005; 92: 1976-1983
- 5 Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, Rodrigues A, Fodor M, Chao Y, Voznyi E, Risse ML, Ajani JA. 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 Clin Oncol* 2006; 24: 4991-4997
- 6 魏嘉, 刘宝瑞, 王亚平, 钱晓萍. DNA修复基因单核苷酸多态性与铂类药物抵抗研究进展. *中华肿瘤杂志* 2006; 28: 161-163
- 7 王立峰, 钱晓萍, 刘宝瑞. 药物遗传学和药物基因组学在肿瘤治疗中的应用. *世界华人消化杂志* 2006; 14: 318-323
- 8 Rosell R. Pharmacogenomics comes of age in selecting patients for lungcancer treatment. American Society of Clinical Oncology, 42nd Annual Meeting, Educational Book. 2006; 425-430
- 9 Olaussen KA, Dunant A, Fouret P, Brambilla E, Andre F, Haddad V, Taranchon E, Filipits M, Pirker R, Popper HH, Stahel R, Sabatier L, Pignon JP, Tursz T, Le Chevalier T, Soria JC. DNA repair by ERCC1 in non-small-cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355: 983-991
- 10 Stoecklacher J, Park DJ, Zhang W, Yang D, Groshen S, Zahedy S, Lenz HJ. A multivariate analysis of genomic polymorphisms: prediction of clinical outcome to 5-FU/oxaliplatin combination chemotherapy in refractory colorectal cancer. *Br J Cancer* 2004; 91: 344-354
- 11 Matsuyama R, Togo S, Shimizu D, Momiyama N, Ishikawa T, Ichikawa Y, Endo I, Kunisaki C, Suzuki H, Hayasizaki Y, Shimada H. Predicting 5-fluorouracil chemosensitivity of liver metastases from colorectal cancer using primary tumor specimens: three-gene expression model predicts clinical response. *Int J Cancer* 2006; 119: 406-413
- 12 Ichikawa W, Takahashi T, Suto K, Shiota Y, Nihei Z, Shimizu M, Sasaki Y, Hirayama R. Simple combinations of 5-FU pathway genes predict

■应用要点

通过检测药物相关基因的水平, 有目的地选择化疗药物, 具有极大的临床应用价值。

■名词解释

- 1 药物遗传学: 研究与药物反应性或毒性相关的个体间DNA序列/基因多态性的差异。
- 2 药物基因组学: 将全基因组技术(即基因表达数据)用于预测1个患病个体对1个/1组药物的敏感性或抵抗性。

■同行评价

本文评论了肿瘤个体化化疗,尤其是胃肠癌的个体化化疗的现状与展望,行文流畅,有条理,很有见地,引用文献较新、较全面,有很好的借鉴价值。

- the outcome of metastatic gastric cancer patients treated by S-1. *Int J Cancer* 2006; 119: 1927-1933
- 13 Napieralski R, Ott K, Kremer M, Specht K, Vogelsang H, Becker K, Muller M, Lordick F, Fink U, Rudiger Siewert J, Hofler H, Keller G. Combined GADD45A and thymidine phosphorylase expression levels predict response and survival of neoadjuvant-treated gastric cancer patients. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 3025-3031
- 14 Ott K, Vogelsang H, Marton N, Becker K, Lordick F, Kobl M, Schuhmacher C, Novotny A, Mueller J, Fink U, Ulm K, Siewert JR, Hofler H, Keller G. The thymidylate synthase tandem repeat promoter polymorphism: A predictor for tumor-related survival in neoadjuvant treated locally advanced gastric cancer. *Int J Cancer* 2006; 119: 2885-2894
- 15 Goekkurt E, Hoehn S, Wolschke C, Wittmer C, Stueber C, Hossfeld DK, Stoeblmacher J. Polymorphisms of glutathione S-transferases (GST) and thymidylate synthase (TS)--novel predictors for response and survival in gastric cancer patients. *Br J Cancer* 2006; 94: 281-286
- 16 Ruzzo A, Graziano F, Kawakami K, Watanabe G, Santini D, Catalano V, Bissoni R, Canestrari E, Ficarelli R, Menichetti ET, Mari D, Testa E, Silva R, Vincenzi B, Giordani P, Cascinu S, Giustini L, Tonini G, Magnani M. Pharmacogenetic profiling and clinical outcome of patients with advanced gastric cancer treated with palliative chemotherapy. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1883-1891

电编 张敏 编辑 何燕

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2007年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

功能性胃肠病诊治进展通知

本刊讯 经卫生部批准,由甘肃省人民医院消化科主办的2007年国家级继续医学教育项目“功能性胃肠病诊治进展”(项目编号: 2007-0-0-02),定于2007-09-01/05在甘肃兰州举行。学习班期间将邀请国内及省内知名消化专家,讲授功能性胃肠病诊治进展。

1 授课内容

功能性胃肠病罗马III分类及诊断标准的核心内容,有消化道症状的抑郁及焦虑症状的判定评分标。伴有抑郁及焦虑症状的功能性胃肠病患者的心理治疗,便秘及腹泻型IBS、功能性腹胀、功能性便秘等,功能性烧心、食管源性胸痛、功能性吞咽困难,食管压力测定的临床意义;糖尿病人食管压力测定结果与正常人群食管压力测定结果对比分析;功能性消化不良、反刍综合征等;胆囊及Oddi括约肌功能紊乱的诊断和治疗;功能性大便失禁、功能性肛门直肠疼痛、功能性排便障碍;功能性腹痛的诊断标准及治疗,兰州地区50例健康成人食管PH测定结果分析;食管PH监测的临床意义;胃食管反流病人反流程度不同伴有不同的症状积分;治疗功能性胃肠道疾病新方法疗效的临床试验设计;学习班结业时授予国家级继续医学教育项目学分12学分。学习班费用(含资料及证书费): 680元。食宿统一安排。费用自理。有意参加者请于2007-07-25前将回执寄至甘肃省人民医院消化科,以便预定房间并发第二轮通知。

2 联系方式

730000,兰州市东岗西路160号,甘肃省人民医院消化科。联系人: 陈翔; 电话: 0931-8281140; 8281141