

结肠癌治疗的发展研究

唐文涵

西南大学蚕桑纺织与生物质科学学院 重庆 400715

摘要: 对肿瘤的标准诊断通常基于应用细胞毒性药物, 放疗, 化疗以及术后, 靶向药物在结肠癌的化疗用药和术前化疗过程中起着关键性作用, 能够延长结肠癌病人的生存期, 从而改善他们的生存质量。本研究概括了结肠癌靶向药物疗法的主要靶向药物, 及其新型治疗药物的研究进展。

关键词: 结肠癌; 药物治疗; 靶向位点

Development of treatment for colon cancer

Wenhan Tang

College of Sericulture, Textile and Biomass Science, Southwest university, Chongqing, 400715

Abstract: The standard diagnosis of a tumor is usually based on the application of cytotoxic drugs, radiotherapy, chemotherapy, and postoperative. Targeted drugs play a key role in the chemotherapy dosing and preoperative chemotherapy of colon cancer, which can prolong the survival of colon cancer patients and thus improve their quality of life. This study outlines the main target drugs of targeted drug therapy for colon cancer and the research progress of novel therapeutic agents.

Keywords: colon cancer; pharmacotherapy; target sites

结肠癌 (CRC) 是世界上主要的肿瘤之一, 它与肺癌, 前列腺癌和乳腺癌一起被认为是四大杀手之一。根据临床数据资料分析, 我国结肠癌的发病率极高, 仅次于肝癌和肺癌的发病率, 且有 50% 以上的结肠癌患者出现转移和复发^[1]。

结肠癌的临床治疗存在一定的困难, 随着肿瘤分子靶向治疗的持续进展和发展, 靶向药物的效果越来越好, 不良反应的发生率较低, 在肿瘤控制中具有广阔的前景。结肠癌在过去已经得到了氟尿嘧啶及其衍生品的治疗, 但近年来在治疗这种常见疾病方面取得了非常重要的进展: 辅助化疗已经被证明是有效的, 而手术已经被优化, 以达到较低发病率的最佳结果。几种新的靶向药物正在使用评估中, 奥沙利铂、西妥昔单抗和贝伐单抗等药物治疗和联合使用, 已经表现出良好的疗效^[2]。

结直肠癌的发展是一个多步骤的过程, 涉及基因连续丧失。起源于多种内在和外在因素, 包括新突变、预先存在的突变以及与家族史相关的易感性等位基因的积累, 或慢性、挥之不去的炎症。大多数 (75%) 的结肠癌是散发的, 这意味着家族史不涉及其发病机制^[3]。外在因素包括免疫细胞过度活化引起的炎症, 促炎

细胞因子的释放或肠道生态失调, 可导致炎症和可能的癌前环境。内在因素包括零星突变, 例如导致突变诱发的结肠癌 (散发性 CRC) 的突变^[4]。类似地, 癌前突变或先前炎症诱导的突变可导致结肠炎相关癌症 (CAC), 这是由炎症性肠病 (IBD) 引起的慢性炎症引起的 CRC 的特定亚群, 特别是溃疡性结肠炎 (UC) 或克罗恩病 (CD) ^[5]。

1. 抗血管生成药物

癌细胞和正常细胞有根本性的差别, 它已掌握了允许自身生长和发展的能力。因为有的代谢功能, 生长中的子实体瘤可以通过血管生成来供应养分和氧以处理代谢垃圾。而血管的生成经由产生血管内皮细胞生长因子 (VEGF) 来促进生长, 即通过从现有血管中发芽来产生新的血管。VEGF 是一种能与内皮细胞高度结合的糖蛋白, 在肿瘤细胞中表达增加, 血清和血浆中 VEGF 水平的高低与肿瘤的预后和转移风险密切相关。

贝伐珠单抗是阿瓦斯汀的活性物质, 是一种具有多种癌症适应症的重组人源化 IgG1 单克隆抗体。贝伐单抗靶向循环血管内皮生长因子 (VEGF 或 VEGF-A), 这是一种血管生成和血管生成调节因子, 在大多数人类肿瘤

中过度表达^[6]。通过阻断VEGF-A与其内皮细胞表面受体(VEGFR-1和VEGFR-2)的结合,贝伐单抗抑制肿瘤血管生成,生长和转移。诱导新形成的血管消退,并使脉管系统正常化以促进细胞毒性化疗的递送,并且对肿瘤细胞也有直接影响。与单独用药相比,贝伐单抗与化学药物治疗(化疗)药物合用时可提高抗肿瘤作用,既可以应用于左半结肠癌的病人,同时也可以应用于右半结肠癌的病人^[7]。贝伐单抗改变了除化疗外没有或只有有限治疗选择的患者的整体或无进展生存期的治疗模式,并成为晚期癌症治疗的标准护理。

2. EGFR的抑制剂

最近引入的是靶向疗法,是针对表皮生长因子受体(EGFR)单克隆抗体,用于抑制癌细胞增殖。单克隆抗体是高度均一、仅针对某一特定抗原表位的抗体,因其可以靶向至特定抗原而受到广泛的应用。目前,西妥昔单抗和帕尼单抗在临床治疗上已经表现出良好的疗效^[2]。

西妥昔单抗是一种重组人/小鼠嵌合单克隆抗体,可特异性地结合正常细胞和肿瘤细胞上的人表皮生长因子受体(EGFR)的细胞外结构域,并竞争性地抑制表皮生长因子(EGF)以及其他配体的结合。与EGFR的结合阻断受体相关激酶的磷酸化和激活及其相关的下游信号传导(MAPK, PI3K/Akt, Jak/Stat途径)^[8],导致许多细胞过程的抑制,例如诱导细胞凋亡,细胞生长,基质金属蛋白酶(MMPs)减少和血管内皮生长因子(VEGF)的产生。西妥昔单抗还能够通过抗体依赖性细胞毒性(ADCC)显示细胞毒性作用^[9]。体外和体内实验阐明了归因于西妥昔单抗的广泛生物学特性,其中包括:直接抑制EGFR酪氨酸激酶活性,抑制细胞周期进展,抑制血管生成,侵袭和转移过程,激活促凋亡分子以及与化疗和放疗的协同细胞毒性作用。被美国食品和药物管理局(FDA)批准用于治疗结直肠癌作为单药或与化疗联合使用。进一步证实,细胞和分子分型对于靶向药物的选择非常重要。

3. 多靶点的激酶受体的抑制剂

在多步骤肿瘤发生过程中,肿瘤产生“肿瘤微环境(TME)”,它代表由许多类型的细胞(例如,癌细胞、癌症干细胞、内皮细胞、周细胞、免疫炎症细胞等癌细胞)组成的肿瘤^[10]。

瑞格非尼是第一种酪氨酸激酶抑制剂,经证实可治疗结肠癌患者的生存获益。其独特的作用机制提供持续的抗血管遗传学作用,并解决广泛的药物敏感性。是一种独特的药物,可抑制TIE2和VEGFRs。其作用机制提

供持续的抗血管遗传学作用,并解决广泛的药物敏感性。肿瘤血管系统中的ANG2上调被认为是对VEGF通路抑制耐药的潜在机制。因此,与VEGFRs的排他性抑制相比,抑制ANG2-TIE2和VEGF途径可能是克服耐药性的更有效策略。可通过广泛的激酶抑制抗血管生成(通过抑制VEGFR1, -2, -3, TIE2, PDGFR和FGFR1和-2),抗增殖(通过抑制c-KIT, RAF1, BRAF和RET),抗转移(通过抑制VEGFR2和-3以及PDGFR)和抗免疫抑制(通过抑制CSF1R)作用同时靶向CRC发展的几个标志。这些抗肿瘤特性与TME调节密切相关,即使在高侵袭性CRC中,TME调节也会导致治疗结果的改善^[11]。许多将瑞格非尼与免疫检查点抑制剂相结合的新概念正在正在进行的临床试验中进行测试,这种组合战略具有巨大的未来发展潜力。

结肠癌是一种高度多方面和复杂的疾病,具有广泛的突变特征和复杂的临床反应。与疾病本身一样复杂的是用于对抗它的疗法。且治疗药物必须考虑患者的一般状况,预期寿命,治疗毒性,症状的严重程度,替代疗法的存在等。尽管靶向抗肿瘤生物制剂具有显著的临床获益,但这些治疗的获取可能有限。生物仿制药是许可生物制剂的高度相似版本,有可能为医疗保健系统提供效率,并增加患者获得这些药物的机会^[12]。根据迄今为止使用生物仿制药的经验,生物仿制药的引入将伴随着对节省成本和扩大患者可及性的期望。此外,对抗血管遗传学治疗耐药机制的理解已经有很多的进展,相信随着科研工作的进一步发展,一定会早日研发出准确有效靶向至各型结肠癌的药物。

参考文献:

- [1]丁志海, 靶向药物治疗转移性结肠癌的研究进展%J 医疗装备. 2018.31(06): p.203-204.
- [2]杨波, et al., 结肠癌及其分型的靶分子修饰递送药物的研究进展%J 中国药房. 2019.30(18): p.2577-2582.
- [3]Yamagishi, H., et al., Molecular pathogenesis of sporadic colorectal cancers. Chin J Cancer, 2016. 35: p. 4.
- [4]Schell, M.J., et al., A multigene mutation classification of 468 colorectal cancers reveals a prognostic role for APC. Nat Commun, 2016. 7: p. 11743.
- [5]Pandurangan, A.K., et al., Colorectal carcinogenesis: Insights into the cell death and signal transduction pathways: A review. World J Gastrointest Oncol, 2018. 10(9): p. 244-259.
- [6]向琳 and 彭金兰, 抗肿瘤新药——贝伐单抗%J 医

药导报 %J HERALD OF MEDICINE. 2006. 25(10): p. 1087–1088.

[7]Garcia, J., et al., Bevacizumab (Avastin®) in cancer treatment: A review of 15 years of clinical experience and future outlook. *Cancer Treatment Reviews*, 2020. 86: p. 102017.

[8]Chen, M., et al., The epidermal growth factor receptor (EGFR) is proteolytically modified by the Matriptase–Prostasin serine protease cascade in cultured epithelial cells. *Biochim Biophys Acta*, 2008. 1783(5): p. 896–903.

[9]Cerea, G., et al., Cetuximab for treatment of metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology*, 2006. 17: p. vii66–vii67.

[10]Chen, R., et al., Modulation of the tumour microenvironment in hepatocellular carcinoma by tyrosine kinase inhibitors: from modulation to combination therapy targeting the microenvironment. *Cancer Cell Int*, 2022. 22(1): p. 73.

[11]Zhao, P., et al., Dual-targeting biomimetic delivery for anti-glioma activity via remodeling the tumor microenvironment and directing macrophage-mediated immunotherapy. *Chem Sci*, 2018. 9(10): p. 2674–2689.

[12]王嘉源 and 董卫国, 结肠癌靶向治疗研究 Targeted therapy for colon cancer %J 胃肠病学和肝病学杂志 %J Chinese Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2020. 29(7): p. 721–725.