

晚期食道癌在临床应用中靶向药物治疗的研究进展

丛美玉 孙红花 (通讯作者)

(延边大学附属医院 吉林延吉 133000)

【摘要】 食管癌，简单来说，就是发生在食管部位的一种恶性肿瘤，它在全世界范围内都算得上是比较常见的消化道癌症之一。对于已经发展到晚期的患者，治疗后的情况通常不太理想，也就是我们常说的预后较差。传统的化疗方案给患者带来的毒副作用比较明显。不过，最近几年分子生物学技术发展得很快，这也让靶向治疗逐渐成为新的希望，为晚期食管癌患者提供了更多的治疗选择。本文将对晚期食管癌靶向治疗的相关内容做一次系统性的梳理，包括它的分子机制、主要的作用靶点、目前在临床上的应用情况，以及未来的发展方向及展望。

【关键词】 食管癌；靶向治疗；分子靶点；免疫治疗；个体化医疗

Research Progress on Targeted Drug Therapy for Advanced Esophageal Cancer

Cong Meiyu Sun Honghua (Corresponding Authors)

(Yanbian University Affiliated Hospital, Yanji City, Jilin Province 133000)

[Abstract] Esophageal cancer, simply defined, is a malignant tumor occurring in the esophagus and ranks among the most common digestive tract cancers worldwide. For patients with advanced-stage disease, post-treatment outcomes are typically unsatisfactory, commonly referred to as poor prognosis. Traditional chemotherapy regimens induce significant toxic side effects. However, rapid advancements in molecular biology techniques in recent years have made targeted therapy a promising alternative, offering expanded treatment options for patients with advanced esophageal cancer. This article provides a systematic review of targeted therapy for advanced esophageal cancer, covering its molecular mechanisms, primary therapeutic targets, current clinical applications, as well as future research directions and prospects.

[Key words] Esophageal cancer; Targeted therapy; Molecular targets; Immunotherapy; Personalized medicine

一、引言

食道癌(食管癌)属于全球范围内比较常见的恶性肿瘤之一。在所有的肿瘤当中，不管是发病率还是病死率，它都占着一个相当重要的位置。最近这些年来，随着生活方式、饮食习惯和环境因素的变化，其流行病学特征也出现了明显变化。传统的治疗方式可能有限，而靶向治疗的出现，则可以说为它的治疗带来了一条全新的思路。根据世界卫生组织数据，食管癌在全球发病率位列第七，死亡率位居第六，具有高发性和高致死性，成为重要的公共卫生问题。对于已经发展到晚期并出现转移的食管癌，不同治疗方案在疗效上其实存在明显的差别，为临床医生如何选择合适方案提供了重要的参考依据。食管癌在早期阶段往往没有明显症状，病情比较隐蔽，因此临床上大多数患者确诊时，病情已经发展到中晚期。进而错失了手术切除的重要时机。因此系统性药物治疗对于遏制肿瘤进一步扩散至关重要。与此同时随着分子靶向治疗这种方法的出现以及它不断向前发展，药物治疗在食管癌的综合诊疗过程中所发挥的作用，正变得越来越突出。

二、食管癌的分型

病理类型的分子差异

食管癌这种疾病主要分成两种类型：一种是食管鳞状细胞癌(通常简称为ESCC)，另一种是食管腺癌(通常简称为EAC)。这两种类型在流行病学、发病机制和分子特征上都有明显区别。

食管腺癌，在西方国家当中要更为多见一些。它跟Barrett食管，肥胖以及胃食管反流病这几个因素有着非常密切的关联。而食管鳞癌则在亚洲地区，尤其是咱们国家，占据主导地位，主要与吸烟，饮酒，热烫饮食等因素有关。

从分子层面来看，食管腺癌的分型改变更接近胃癌，常见HER2扩增、PIK3CA突变等；而食管鳞癌则呈现出不同的突变谱，TP53、NOTCH1、NFE2L2等基因突变较为常见。这种差异直接决定了靶向治疗策略的选择。

三、关键分子通路

针对研究较深的信号通路包括

表皮生长因子受体 (EGFR) 和人表皮生长因子受体 2 (HER-2), 其中的 EGFR (也可以叫它 ERBB1) 属于一种跨膜酪氨酸激酶受体。这种受体的分子量是 170 千道尔顿, 这个数值反映的就是它的大小(千道尔顿是蛋白质分子量的常用单位); EGFR 激活后会引发胞质区酪氨酸激酶自身磷酸化, 进而激活丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK)、信号转导与转录激活因子 5 (STAT5)、RAS-RAF-MEK 等一系列下游信号通路, 调控细胞增殖、分化与存活过程; 据统计约 30%~90% 的食管癌患者存在 EGFR 过表达现象, 且该现象与患者不良预后密切相关; 在食管鳞癌的患者当中, EGFR 呈现阳性的患者所占的比例, 相比于食管腺癌患者来说, 要更高一些; 因此 EGFR 靶向治疗的研究重点主要集中于食管鳞癌。HER-2 属于表皮生长因子受体家族的膜酪氨酸激酶, 是细胞存活与增殖的关键调控因子; HER-2 的激酶活性与 EGFR 存在差异, 其活化不依赖配体结合; 人表皮生长因子受体 2 (HER-2) 这个分子, 在食管腺癌的治疗当中算得上是一个非常有价值的靶点。

血管内皮生长因子 (VEGF) 通路: 肿瘤的生长离不开血液供应, VEGF 是促进肿瘤血管生成的关键因子, 阻断这条通路可以“饿死”肿瘤。

PI3K/AKT/mTOR 通路: 是一条负责调控细胞生长, 增殖和存活的关键通路。它在多种肿瘤当中, 往往会出现异常的持续激活状态。

四、主要靶向治疗药物及临床应用

3.1 抗 HER2 治疗

GA 这项试验, 可以说是一项具有里程碑意义的研究。具体来说, 这是一项国际多中心临床试验, 它一共招募了 594 名患者, 这些患者得的都是 HER2 阳性的晚期胃食管结合部腺癌或者胃癌。研究结果告诉我们, 使用曲妥珠单抗联合化疗的那一组患者, 他们的中位总生存期达到了 13.8 个月; 相比之下, 只做化疗的那一组患者, 其中位总生存期就只有 11.1 个月。大家可能会觉得, 乍一看也就仅仅延长了 2.7 个月, 但在肿瘤治疗这个领域里头, 这样的提升已经算得上是相当不错的进步了。

基于以上, 曲妥珠单抗和化疗药联合使用, 就成了针对 HER2 阳性晚期食管腺癌的一种标准一线治疗方案。

不过, 当单独使用曲妥珠单抗这种药物进行治疗时, 往往比较容易出现耐药的情况。于是, 科学家们又开发了帕妥珠单抗和 T-DM1 (抗体药物偶联物) 等新一代药物。JACOB 试验探索了曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗的双靶方案, 虽然总生存期未达到预设的显著差异, 但客观缓解率有所提高。

抗体药物偶联物 (ADCs) 类疗法也正处于 HER2 阳性

胃癌及胃食管结合部腺癌患者时, 可显著提升客观缓解率与总生存期。上述研究进展充分说明, 食管鳞癌靶向治疗体系正不断发展完善, 能够有效提升患者的整体治疗效果。

3.2 抗 EGFR 治疗

EGFR 这个靶点在食管鳞癌中确实是一个很重要的治疗方向, 但针对 EGFR 的抗体药物开发之路, 走起来并不是那么顺利。

西妥昔单抗作为胞外单位的单克隆抗体, 通过对 EGFR 分子特定结合微区展开竞争阻断受体的激动; EGFR 发生内吞, 进而失活的方式对于其包膜表达水平的下调; 同时依靠对抗体依赖的细胞毒作用激活细胞杀伤作用。

尼妥珠单抗属于我们国家自主研发的一种人源化单克隆抗体, 它主要针对 EGFR。在一项针对食管鳞癌的 II 期研究中, 尼妥珠单抗联合化疗显示出一定的疗效, 尤其是在 EGFR 高表达的患者中。这告诉我们, 精准筛选获益人群可能是提高疗效的关键。

对于吉非替尼、厄洛替尼这类小分子酪氨酸激酶抑制剂, 在食管癌的治疗方面也做过一些研究, 然而从整体上看, 它们的疗效还是比较有限的。COG 试验评估了厄洛替尼在二线治疗中的价值, 虽然未显著改善总生存期, 但在部分患者中观察到长期获益, 提示可能存在特定的获益亚群。

3.3 抗血管生成治疗

肿瘤要生长, 必须建立新的血管网络来获取营养。抗血管生成治疗的目的就是切断这条“生命线”。

阿帕替尼, 它属于我国自主研发的一种小分子药物, 其作用机制是抑制 VEGFR-2 这个靶点上的酪氨酸激酶活性。在多项研究中, 阿帕替尼单药或联合化疗在晚期食管癌后线治疗中显示出良好的疗效和可控的安全性, 为我国患者提供了可及的治疗选择。

安罗替尼这种药, 说得直白一点, 它本质上是一种能同时瞄准多个靶点的酪氨酸激酶抑制剂——也就是说, 它的作用范围比较广, 不像有些药只针对一个目标。

根据 ALTER1102 这项研究的结果, 这种药物能够同时对 VEGFR、PDGFR、FGFR 等多个关键靶点起到抑制作用, 也就是说它可以阻断这些靶点。在晚期食管鳞癌的二线治疗中, 安罗替尼明显延长了患者的无进展生存期, 而且它的安全性表现也相当不错。

恩度 (重组人血管内皮抑制素) 是由我国科学家自主研发的代表性创新药物, 具有特殊的学术和临床价值。

恩度这种药物, 其实是一种可溶性好、性质也比较稳定的重组人内皮抑素。它的研发之所以能够成功, 背后依托的是我们对人体内源性血管生成抑制机制的深入认识。与单靶点抗体或小分子抑制剂不同, 恩度的作用机制更为广泛: 它不仅能够通过抑制 VEGF 及 VEGFR 的表达来阻断血管生

成,还能通过抑制 VEGF-C 信号通路来减少淋巴管生成。这种“双管齐下”的作用模式,理论上能够同时遏制肿瘤的血行转移和淋巴转移,对于食管鳞癌这种容易发生淋巴结转移的肿瘤类型尤为重要。

在晚期食管鳞癌的治疗探索中,两项 II 期临床研究为恩度的应用提供了重要的循证医学证据。研究表明,重组人血管内皮抑制素联合化疗方案在晚期食管鳞癌患者中展现出令人鼓舞的抗肿瘤活性,客观缓解率令人满意,同时耐受性良好,不良反应可控。这提示恩度有望成为晚期食管鳞癌抗血管生成治疗的重要选择之一。

从机制层面分析,恩度通过下调 VEGF 家族及其受体的表达,多维度干预肿瘤微环境中的血管生成过程;同时对 VEGF-C 介导的淋巴管生成的抑制作用,可能有助于降低淋巴结转移的风险。这种独特的作用机制,使其在食管鳞癌的综合治疗中具有潜在的协同优势。

五、生物标志物

HER2 检测:对于食管腺癌患者,应常规进行 HER2 免疫组化和荧光原位杂交 (FISH) 检测。对于 HER2 检测结果为阳性的患者——具体来说,就是免疫组化 (IHC) 评分为 3+, 或者评分为 2+ 并且 FISH 检测也呈阳性——这类患者能够从抗 HER2 治疗中获得明确的益处。

参考文献:

- [1]Yang H, Li X, Yang W. Advances in targeted therapy and immunotherapy for esophagealcancer. Chin Med J (Engl). 2023;136(16):1910-1922. doi:10.1097/CM9.0000000000002768
- [2]Rosario R, Cui W, Anderson RA. Potential ovarian toxicity and infertility risk following targeted anti-cancer therapies. Reprod Fertil 2022;3:R147-R162. doi: 10.1530/RAF-22-0020.
- [3]Gao Y, Shen JK, Milane L, Hornicek FJ, Amiji MM, Duan Z. Targeted cancer therapy; nanotechnology approaches for over coming drug resistance. Curr Med Chem 2015;22:1335 - 1347. doi: 10.2174/0929867322666150209151851.
- [4]Sabbah DA, Hajjo R, Sweidan K. Review on Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Structure, Signaling Pathways, Interactions, and Recent Updates of EGFR Inhibitors. Curr Top Med Chem 2020; 20:815 - 834. doi: 10.2174/1568026620666200303123102.
- [5]Shah MA, Bang YJ, Lordick F, Alsina M, Chen M, Hack SP, et al. Effect of Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin With or Without Onartuzumab in HER2-Negative, MET-Positive Gastroesophageal Adenocarcinoma: The METGastric Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol 2017;3:620 - 627. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.5580.
- [6]Dixelius J, Makinen T, Wirzenius M, Karkkainen MJ, Wernstedt C, Alitalo K, et al. Ligand-induced vascular endothelial growth factor receptor-3 (VEGFR-3) heterodimerization with VEGFR-2 in primary lymphatic endothelial cells regulates tyrosine phosphorylation sites. J Biol Chem 2003;278:40973 - 40979. doi: 10.1074/jbc.M304499200.
- [7]Zhou Y, Zhu X, Cui H, Shi J, Yuan G, Shi S, et al. The Role of the VEGF Family in Coronary Heart Disease. Front Cardiovasc Med 2021;8:738325. doi: 10.3389/fcvm.2021.738325.

作者简介:丛美玉,1998,03-女,汉族,黑龙江省哈尔滨市人,学历:在读硕士,职称:住院医师,研究方向:抗肿瘤药物个性化治疗;

通讯作者:孙红花,女,吉林省延吉市人,学历:博士,职称:主任医师,研究方向:抗肿瘤个体化治疗。

PD-L1 表达:PD-L1 联合阳性评分 (CPS) 是预测 PD-1 抑制剂疗效的重要指标。一般来说, $CPS \geq 10$ 的患者获益更明显,但 $CPS < 10$ 的患者也可能从中获益,需要综合评估。

肿瘤突变负荷 (TMB):如果患者的 TMB 水平比较高,体内通常会产生更多的新抗原,这类患者对免疫治疗的反应往往也会更好一些。

EB 病毒 (EBV) 阳性:在胃癌中,EBV 阳性患者对免疫治疗反应较好,这一特征在食管腺癌中的价值也在探索中。

六、结语

晚期食管癌的靶向治疗从曲妥珠单抗到免疫检查点抑制剂,从单一靶点到多靶点联合,从经验治疗到精准医疗,我们见证了这一领域的快速发展。

当然,这条路还很长。我们需要更多的基础研究来发现新靶点,更多的临床试验来验证新方案,更多的转化研究来筛选优势人群。对于临床医生来说,掌握靶向治疗的适应证、疗效预测和不良反应管理,是提供高质量医疗服务的基础。

对于患者和家属来说,了解靶向治疗的基本原理和最新进展,有助于更好地参与治疗决策,树立战胜疾病的信心。毕竟,医学在不断进步,今天的“晚期”不等于明天的“绝望”,靶向治疗正在为越来越多的患者带来长期生存的希望。