

文章编号: 1672-3384 (2006) -02-0004-09

肿瘤靶向治疗的进展

【作者】 孙燕

中国医学科学院中国协和医科大学肿瘤医院 (北京 100021)

【中图分类号】 R730.54

【文献标识码】 B

1 肿瘤内科治疗的发展

近代肿瘤内科治疗虽然只有 60 年的历史, 但半个世纪来已经取得很多重大成果, 成为根治肿瘤的方法之一, 在常见肿瘤的综合治疗中是不可缺少的重要手段。

1.1 内科治疗的历史回顾

近代肿瘤药物治疗开始于 1946 年, Gilman 和 Philips 发表了用氮芥治疗淋巴瘤取得突出的疗效。但氮芥和业已用于临床的药物如氮蝶呤、6-巯基嘌呤当时只用于血液学肿瘤, 疗效也有限。当时发展的新药大多是随机筛选通过动物移植性肿瘤寻找到的。

直到 1957 年, Arnold 合成了环磷酰胺, Duschinsky 合成了 5-氟尿嘧啶, 并在临床上取得相当成功, 对有些实体瘤也有一定疗效。肿瘤化疗受到更广泛的重视。虽然这些药物的作用机制通过后来的研究并不完全符合最初的设想, 但无论如何这是根据一定理论而合成的有效抗肿瘤药物, 因之被认为是肿瘤内科治疗前进中的第二个里程碑。

70 年代初进入临床的顺铂和阿霉素由于适应证更广, 疗效也有进一步提高, 被认为是前进中的第三个里程碑。这时, 由于经验的积累, 肿瘤内科治疗在睾丸肿瘤、滋养叶细胞肿瘤和儿童白血病的治疗中已能取得根治性疗效。所以, 人们不再把内科治疗只当是姑息性治疗手段, 而是追求根治。虽然内科治疗迄今还未能治愈多数晚期肿瘤患者, 但根治的概念已被普遍接受, 而且是指导临床取得成功的原则之一。

近几年来由于作用机制新颖的几种抗癌药进入临床, 最重要的是抑制微管蛋白解聚的紫杉类和拓

扑异构酶 I 抑制剂喜树碱衍生物。同时, 由于多药耐药基因的发现、生物和基因治疗在临床上取得一定成功, 使得肿瘤内科治疗更为丰富多彩, 成为学术界最活跃的一个研究领域。而更重要的是, 人们对影响疗效的内在因素——肿瘤细胞免疫和抑癌基因等的认识也愈来愈深入, 辅助治疗如造血因子的输注和解决化疗引起的严重呕吐的成功, 对化疗的剂量强度的掌握, 化疗后病人骨髓功能和内在抗病能力的恢复等方面也都积累了一定经验, 使得治疗更为合理。进入新世纪以来, 根据肿瘤的基因、受体和激酶而发展的分子靶向治疗使得治疗较大幅度提高而且更为个体化。这无疑是新世纪内科肿瘤学发展的重要方向。

1.2 内科治疗的水平

目前人们已经不再把内科治疗看成是只能起姑息性作用的一种手段, 而是正在从姑息向根治过渡。使用适当, 有近 20 种肿瘤治愈率可以得到提高。在一些肿瘤的综合治疗中占相当重要的地位。

目前能够通过内科治疗取得根治性疗效的肿瘤(治愈率在 30% 以上)有: 淋巴瘤、睾丸肿瘤、滋养叶细胞肿瘤、某些儿童肿瘤和急性白血病等; 术后应用能在一定程度上提高治愈率的肿瘤有乳腺癌、大肠癌、卵巢癌和软组织肉瘤; 可以明显延长生存期(治愈率在 30% 以下)的晚期肿瘤有小细胞肺癌、非小细胞肺癌、大肠癌、胃癌、卵巢癌、头颈部癌等; 有一定疗效, 但尚未证明能延长生存期的有肾癌、黑色素瘤、前列腺癌、子宫内膜癌等。

实际上,在常见临床肿瘤的综合治疗中内科治疗一点地位都没有的已经很少了。随着研究的不断进展,新药和新疗法的不断涌现,人们有理由相信内科治疗已经和手术治疗、放射治疗并列,成为防治肿瘤的三个主要手段之一。内科治疗在综合治疗中的地位越来越重要。

1.3 我国内科肿瘤学的发展

我国现代肿瘤内科治疗始于20世纪50年代。我们首先研制的是放线菌素K,以后北京和上海各自合成了几种烷化剂,如N-甲酰溶肉瘤素、消瘤芥、甲氧芳芥、甘磷酰芥等,对常见肿瘤均有一定疗效。60年代以后从我国土壤中陆续分离提取到更生霉素、平阳霉素、博安霉素等。与此同时从植物中提取有效成分也取得了成功,包括长春碱类(长春碱、长春新碱、长春酰胺、长春瑞宾等)、喜树碱类(喜树碱、羟基喜树碱)、榄香烯,由苋菜仁中提取的康莱特、猪苓多糖、仙灵多糖、黄芪多糖和人参皂甙等。从中药青黛中提取的有些成分对慢性白血病有效,以后又半合成使疗效进一步提高。从植物三尖杉中提取的三尖杉酯碱和高三尖杉碱对急性非细胞细胞白血病有突出疗效,目前在国际上作为三线药物应用。应用维甲酸制剂和三氧化二砷治疗白血病是我国临床肿瘤学家的创举,目前已经得到国际上的承认并广泛应用。我国应用中药复方制剂作为辅助治疗具有一定现实应用意义,也被国际同行广泛验证。近年来我国研制的具有自主知识产权的新药也有一些成绩,例如肿瘤新生血管抑制剂endostatin(YH-16,恩度)目前也已经过多中心Ⅲ期临床研究证明可以提高化疗的疗效,经SFDA批准上市。人参皂甙Rg3也已完成双盲对比研究,证明有效。

近几年来很多国际创新药物在我国开展符合GCP的多中心临床研究,例如来曲唑和三苯氧胺的多中心双盲对比(025)研究,依西美坦和三苯氧胺对比研究,曲洛昔芬治疗晚期乳腺癌的研究,IRESSA多中心HERA研究,等等。

还有少数是国外开发的新药在我国进行Ⅰ期和

Ⅱ期临床研究的,例如美国开发的磁珠阿霉素研究和欧洲开发的蒽环类新药nemorubicin治疗原发性肝癌的研究。西妥昔单抗合并化疗治疗大肠癌,多靶药物索莱菲尼(sorafenib)治疗晚期肾癌和肝癌等都标志着我国临床研究水平的提高。

从20世纪60年代开始我国制药行业在常用抗肿瘤药物的仿制方面做了大量工作。大多数国际常用的药物我们均能自己生产。我国的基本药品抗肿瘤药物部分为WHO规定的2倍,已经和发达国家相近(见表1)。

表1 我国基本药品中抗肿瘤部分(第3批)

药物分类	代表药物名称
西药	
烷化剂	氮芥、苯丁酸氮芥、环磷酰胺、异环磷酰胺、美法仑、卡莫司汀(卡氮芥)、司莫司汀、塞替派、白消安
抗代谢药	甲氨蝶呤、巯嘌呤、氟尿嘧啶、阿糖胞苷、吉西他滨、羟基脲
抗肿瘤抗生素	放线菌素D(更生霉素)、丝裂霉素、平阳霉素、阿克拉霉素、柔红霉素、多柔比星(阿霉素)、表柔比星(表阿霉素)、吡柔比星
抗肿瘤植物成分药	长春碱、长春新碱(醛基长春碱)、长春瑞滨、长春地辛、替尼泊甙、高三尖杉酯碱(HHRT)、紫杉醇、多西他赛(多烯紫杉醇)、榄香烯
抗肿瘤激素	他莫昔芬、氨鲁米特、氟他氨
其他抗肿瘤及抗肿瘤辅助药	丙卡巴肼(甲基苄肼)、顺铂、卡铂、奥沙利铂、门冬酰胺酶(左旋门冬酰胺酶)米托蒽醌、安吡啶、昂丹司琼(恩丹西酮)、格拉司琼、美司纳
中药	
通用药物	西黄丸、复方苦参注射液、化微回生丸、平消胶囊、艾迪注射液、金龙胶囊、复方斑蝥胶囊、康莱特注射液
放化疗辅助药	贞芪扶正胶囊(颗粒)、健脾益肾冲剂、金菌灵胶囊、参芪扶正注射液、参一胶囊
肺癌	鸦胆子油注射液、金复康口服液
肝癌	华蟾素口服液(片、注射液)、得力生注射液、消微益肝片
食管癌	珍香胶囊
胃癌	新痕片、安替可胶囊

2 肿瘤靶向治疗(targeted therapy)

近年来,随着分子生物学技术的提高和从细胞受体以及增殖调控的分子水平对肿瘤发病机制的进一步认识,开始了针对细胞受体、关键基因和调控分子为靶点的治疗,人们称之为“靶向治疗”。这

些领域包括具有靶向性的表皮生长因子受体 (EGFR) 阻断剂, 针对某些特定细胞标志物的单克隆抗体, 针对某些癌基因和癌细胞的遗传学标志的药物, 抗肿瘤血管生成的药物, 抗肿瘤疫苗, 基因治疗等等, 并在不到 10 年的时间里有了长足的进步。

靶向治疗实际属于病理生理治疗, 也就是封闭肿瘤发展过程中的关键受体和纠正其病理过程。由于这类药物具有非细胞毒性和靶向性的特点, 主要对肿瘤细胞起调节作用和稳定性作用, 因此它们在临床上的表现与细胞毒性药物有很大区别, 比如药物毒性的作用范围和临床表现不同; I 期临床研究中无法达到剂量限制性毒性和最大耐受剂量; 与常规治疗 (化疗、放疗) 合用有更好的效果等等。

2.1 针对 EGFR 信号转导小分子化合物

EGFR 在相当一部分肿瘤中都有不同程度的表达。如肺癌 (40%~80%)、头颈鳞癌 (90%~100%)、结直肠癌 (25%~77%)、胰腺癌 (30%~50%)、乳腺癌 (14%~91%)、卵巢癌 (35%~70%)、肾癌和脑胶质母细胞瘤等。现在已知 EGFR 在肿瘤细胞的生长、修复和存活等方面具有极重要的作用, 它的过度表达常预示病人预后差、转移快、对化疗药物抗拒、激素耐药、生存较短等。

信号转导 (signal transduction) 对多细胞机体的细胞生长、分化及各种细胞功能的协调是必须的。目前已克隆了几百种编码各种受体、蛋白激酶、磷酸酶及其他调节蛋白的基因。从理论上说, 影响信号转导通路的任一环节都有可能开发出新抗肿瘤药。如小分子化合物可进入细胞内, 直接作用于 EGFR 的胞内区, 干扰三磷酸腺苷 (ATP) 结合, 抑制酪氨酸激酶的磷酸化; 而单克隆抗体主要作用于胞外区, 通过竞争性抑制配体与 EGFR 的结合, 使受体失去活性, 从而影响细胞的生长。目前认为酪氨酸激酶抑制剂的作用机制可能通过以下途径实现: 抑制肿瘤细胞的损伤修复, 使细胞分裂阻滞在 G1 期, 诱导和维持细胞凋亡, 抗新生血管形成等。从理论上说, 影响信号转导通路的任一环节都有可

能开发出新抗肿瘤药。首先进入临床研究的伊马替尼可选择地抑制酪氨酸激酶及 Bcr-Abl 异常融合蛋白的表达并抑制有 Bcr-Abl 表达的白血病细胞的增殖。这样, 伊马替尼由于对慢性粒细胞白血病的突出疗效, 成为第一个被 FDA 批准在 2001 年上市的信号转导抑制剂。此后, 美国 FDA 在 2003 年又批准第二个信号转导抑制剂吉非替尼用以治疗非小细胞性肺癌。一般认为它是抑制 EGFR 酪氨酸激酶, 阻断癌细胞内生长刺激信号的传导而发挥作用。FDA 在 2004 年又批准艾罗替尼上市治疗非小细胞肺癌, 是近年来药物开发中突出的范例 (见表 2)。

表 2 FDA 业已批准上市的信号转导药物

药物	商品名	适应证
伊马替尼 (imatinib)	格列卫 (gleevec, gleevec)	慢粒白血病, CIST
吉非替尼 (gefitinib)	易瑞沙 (iressa)	非小细胞肺癌 (NSCLC)
艾罗替尼 (erlotinib)	tarceva	NSCLC, 胰腺癌

2.1.1 伊马替尼 为一种合成的苯氨基嘧啶衍生物, 主要治疗慢性粒细胞性白血病和胃肠道基质细胞瘤。

①慢性粒细胞性白血病的分子病因是费城染色体 (Philadelphia chromosome, Ph⁺), 是由染色体 9 和 22 易位所造成的。这一易位形成了 p210 Bcr-Abl 的融合蛋白, 发生于所有 CML 病人中, 还发生于一半 Ph⁺ 的成人急性淋巴细胞白血病 (ALL) 中。Bcr-Abl 已被证明是造成白血病的癌基因, 大部分 Ph⁺ 的儿童 ALL 和另一半 Ph⁺ 的成人 ALL 表现为 185-Kd 的 Bcr-Abl 融合蛋白。完成恶性转化的关键是这一融合蛋白的 Abl 部分所表现出的酪氨酸激酶的活性, 可以将磷酸盐从 APT 上转到各种底物的酪氨酸残基上而引发 CML。因此, Abl 蛋白酪氨酸激酶的抑制剂应该能有效地选择性地治疗 CML 和其他 Bcr-Abl 阳性的白血病, 伊马替尼恰好能阻断 ATP 连接到 Bcr-Abl 酪氨酸激酶, 而抑制了后者的活性。现已证明它能抑制所有 Abl 激酶, 包括 p210 Bcr-Abl, p185 Bcr-Abl, v-Abl 和 c-Abl 酪氨酸激酶。此后, 又证实了能抑制 c-Kit 酪氨酸激酶活性, 而不抑制其他酪氨酸、丝氨酸或苏氨酸蛋白激酶。同时, 它又是 PDGF-R 抑制剂。这些都为它的

靶向性治疗打下重要的基础。

本品单药能使 98% (53/54) 的慢性粒细胞白血病人获临床血液学的完全缓解 (CR), 一般在给药后 3 周内出现。经 5 个月的观察, 细胞遗传学缓解 (cytogenetic response) 为 53% (17/31), 其中 10% 获 CR。在急性变期病人中, 55% (21/38) 有效, 45% (17/38) 具有分子生物学缓解。本品的 II 期临床研究在 532 名干扰素治疗失败的患者中, 经 3~9 个月的治疗有 28% 的患者获细胞遗传学的缓解。在 233 名加速期 (accelerated phase) 患者中, 44% 获 CR, 21% 获细胞遗传学的缓解。在 260 名急性变期患者中, 62% 有效, 中位生存期为 6~9 个月。本品在我国已经上市。

②令人十分意外的是伊马替尼在晚期、转移性胃肠间质肿瘤 (gastrointestinal stromal tumors) 的治疗中, 也取得了突破性的进展。其原因是胃肠间质细胞瘤 GISTs 表达的原癌基因 c-kit 并常有功能获得性 kit 突变而导致配体依赖性激酶活化。最初, Blanks 等对 36 名不可切除性转移性 GISTs 病人进行了观察, 经免疫组化 (IHC) 检查 c-kit 阳性表达的患者有效率为 54% (19/35)。另有 34% (12/35) 的患者为稳定 (SD), 总的临床受益率 88%。从而开创了 GISTs 治疗的新途径。我国在 c-kit 的检测和 GISTs 的治疗方面也积累了一定经验。

2.1.2 吉非替尼 是苯胺奎哪唑啉化合物 (anilinoquinazoline), 一种小分子物质, 是第一个被 FDA 批准的强有力的 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂, 2005 年在我国上市。

①治疗非小细胞肺癌 (NSCLC), 吉非替尼首先在日本进行 I 期临床研究, 主要的不良反应为恶心、呕吐、皮肤反应等。大量的研究集中在 II、III 期临床观察上, 针对晚期 NSCLC 的 II 期临床研究在欧、美、日的结果, 有效率为 12%~19%。另有 30% 的病人症状改善、病情稳定, 且症状缓解出现在用药后第 8~10 天, 是一个很好的二、三线药物。多数临床研究表明, 接受吉非替尼治疗的东方女性非吸烟腺癌患者获益最大, 有效率明显高于西方男

性吸烟的非腺癌患者。临床前研究表明吉非替尼能提高很多常见抗肿瘤药物的抑瘤效果, 但遗憾的是, 两个大规模的 III 期临床研究均显示本品与化疗药物同时应用不能增加疗效和生存益处。

2004 年一个重要的发现是美国学者 Lynch 等对 EGFR 基因突变进行的研究, 他们发现吉非替尼治疗有效的病人中大多数有基因突变, 变异的基因主要发现于腺癌, 都定位于 EGFR 酪氨酸激酶的 ATP 结合位点的编码区 (第 18~21 位外显子), 表现为一个或一段碱基的缺失, 插入, 碱基替换引起的错义突变等; 而 8 例无效病人均无突变, 提示 EGFR 突变与吉非替尼的疗效相关。中国人突变率为 16.1%~26%, 19、21 外显子突变占大部分。同时, Meyerson 等还检测到不同种族的人群, EGFR 的基因突变率不同, 如日本肺癌病人基因突变率为 15/58; 而美国病人则为 1/61, 从而解释了吉非替尼在欧美和亚洲的肺癌病人疗效的差异。此外, ISEL 试验亚组分析显示不吸烟者, 亚洲人接受治疗的中位生存时间明显延长 (9.5 月 vs 5.5 月), 尽管整组的生存差异在统计学上没有显著性。作者认为阴性结果与纳入较高比例的既往治疗抗拒的患者有关系。为了进一步证实吉非替尼的疗效, Cufer 等对 134 例晚期 NSCLC 患者进行了标准的多西紫杉醇 (泰索帝) 或吉非替尼的 II 期随机临床试验, 初步结果显示 2 者疗效相当, 但吉非替尼耐受性更好。我们参加的对比吉非替尼和多西紫杉醇作为 NSCLC 二线治疗效果的 III 期国际多中心临床研究 (INTEREST 试验), 目前正在进行中。

2005 年 Cappuzzo F, Kim 等发现 EGFR 基因的拷贝数与吉非替尼治疗晚期 NSCLC 的有效率、至疾病进展时间、生存率明显相关。若 FISH 检测 EGFR 和 HER-2 同时阳性, 对吉非替尼的疗效有更强的预示作用。相反, 若 Kas 基因同时阳性, 则提示治疗抗拒。日本 Kishi 等发现不吸烟和 KI-67 低表达是晚期 NSCLC 患者吉非替尼治疗的预测因素, 提示可能获得较高的有效率和较长的生存时间。因此, 有人提出可以用多项指标来预测疗效, 指导个

体化治疗,从而大大提高了人们对本品的兴趣。最新的研究热点还包括对耐药机制的研究,结果提示 VEGF 表达增高及特殊的 EGFR VIII 突变是吉非替尼耐药的可能原因。

②治疗乳腺癌,临床前研究显示吉非替尼在体外与多西紫杉醇有协同作用,一项 II 期临床试验显示,吉非替尼联合多西紫杉醇一线治疗晚期乳腺癌可获 73.7% 的临床受益率。此外,吉非替尼与芳香化酶抑制剂联合治疗 ER (+) 和 EGFR (+) 的晚期乳腺癌,发现肿瘤标本中 Ki-67 表达明显减少,提示 2 药联合有协同作用,可抑制细胞增殖及肿瘤的生长。

③治疗其他恶性肿瘤,许多 I 和 II 期临床研究显示,吉非替尼在其他 EGFR 高表达的肿瘤中表现出较好疗效。如吉非替尼单药治疗晚期头颈部鳞癌,一线用药的临床获益率达到 45%,二线也有 25% 的获益。与多西紫杉醇+顺铂联合,可有 10/16 的受益。

2.1.3 艾罗替尼 是另一种奎哪唑啉类化合物,可选择性地直接抑制 EGFR 酪氨酸激酶并减少 EGFR 的自身磷酸化作用,从而导致细胞生长停止和走向凋亡。

①治疗 NSCLC,艾罗替尼在 II 期临床研究中表明,经检查 EGFR 阳性的 15 名 NSCLC 患者在铂类失败后,有 3 名 PR, 3 名 SD, 40% 获益。最常见的毒性为皮疹和腹泻。II 期临床研究中治疗头颈癌的获益率为 24%~42%,治疗晚期铂类药物抗拒的卵巢癌可达到 59% 获益,整组的中位生存期为 242d。与吉非替尼相似,腺癌、不吸烟的女性患者从艾罗替尼治疗中获益较明显,但 EGFR 突变与艾罗替尼的疗效无明显相关性。加拿大 Pennell 等进行的一项艾罗替尼与安慰剂对比治疗研究结果显示,艾罗替尼可延长晚期化疗失败的 NSCLC 患者的生存时间。但已有的结果认为与紫杉醇等化疗药物联合并不增加疗效,2 项与化疗联合治疗 NSCLC 的大型 III 期临床研究令人失望,结果显示无论是有效率还是生存时间,艾罗替尼组均无优势。美国 FDA 已经批准

艾罗替尼作为一线治疗 NSCLC,其与放疗和其他药物如卡培他滨(希罗达),COX-2 抑制剂等结合应用的研究正在进行中,我们将拭目以待。

②治疗胰腺癌,Moore 等报道加拿大 NCIC-CTG 组织的由 140 个研究中心参加的一项艾罗替尼联合吉西他滨治疗进展性胰腺癌的 III 期临床试验(PA3 试验)结果。总共有 569 例患者随机接受吉西他滨和艾罗替尼口服或者单用吉西他滨治疗。结果,与单用吉西他滨组相比,联合组中位生存期明显延长(6.37 月 vs 5.91 月, $P=0.034$); 1 年生存率 24% vs 17%,一般状况较好者($PS \leq 2$)效果更好。联合化疗组常见不良反应主要为 1/2 度皮疹、腹泻和黏膜炎,无论 EGFR 表达阳性或阴性,联合治疗组的生存率均较高。作者还观察到,有严重皮疹患者的中位生存时间为 10.51 个月,1 年生存率 43%;未出现皮疹者,1 年生存率仅 20%。该研究证明 EGFR 抑制剂联合细胞毒药物可提高晚期胰腺癌的生存率,显示吉西他滨联合艾罗替尼为基础的联合治疗方案具有生存优势,但同时不良反应包括皮疹和腹泻也一定增多。2005 年 11 月美国 FDA 已批准吉西他滨联合艾罗替尼用于晚期胰腺癌做为一线治疗方法。

③治疗其他肿瘤,艾罗替尼治疗神经胶质瘤有效,与血管生成抑制剂联合应用治疗晚期肾癌,以及与多西紫杉醇、顺铂联合治疗头颈部鳞癌也获得了令人鼓舞的结果。比较突出的是艾罗替尼与健择联合治疗晚期胰腺癌,例如 Porterfield 等报道艾罗替尼加健择治疗胰腺癌 14 例 PR 7%, SD 63%,不良反应可以耐受。

2.2 单克隆抗体

近年美国 FDA 连续批准 6 个单克隆抗体上市。这无疑是临床医学制药领域中的巨大突破(见表 3)。

2.2.1 利妥昔单抗 为针对 B 细胞 CD20 抗原研制的高纯度单克隆抗体。部分可变区为鼠原,其他部分和稳定区为人原,进入人体后,利妥昔单抗和 CD20 特异性结合导致 B 细胞溶解,从而抑制 B 细

表3 美国FDA业经批准的治疗肿瘤的单克隆抗体

名称	商品名	靶点	抗体类型	适应证	FDA 批准时间
利妥昔单抗 (rituximab)	rituxan/mabthera (美罗华)	CD20	嵌合性 IgG1	B 细胞淋巴瘤	1997
alemtuzumab	campath	CD52	人源化 IgG1	B-慢淋白血病	2001
曲妥珠单抗 (trastuzumab)	herceptin (曲妥珠单抗)	HER-2/neu	人源化 IgG1	乳腺癌	1998
西妥昔单抗 (cetuxamab)	erbitux (爱必妥)	EGF-R	嵌合性 IgG1	大肠癌	2004
贝伐单抗	avastin	VEGF	人源化 IgG1	大肠癌	2004

胞增殖,诱导B细胞凋亡和提高肿瘤细胞对化疗的敏感性。我们在30例CD20阳性的淋巴瘤病人中CR 3例,PR 10例,有效率为43%。和CHOP并用,有效率可达90%以上。并且不引起骨髓抑制,只有轻微的生物治疗反应。2001年在我国上市。

2.2.2 曲妥珠单抗 为一种重组DNA人源化IgG单克隆抗体,于1999年经过FDA批准上市。乳腺癌约有1/4的病人HER-2基因过度表达,临床表现为恶性度较高,容易转移和复发并对治疗性药物抗拒,预后一般都不好。曲妥珠单抗和Her-2调控的细胞表面蛋白结合,通过内吞作用而离开胞膜进入核体内,从而使肿瘤细胞受到抑制而处于稳定状态。因此,HER-2不只是一个生长因子受体而是一个网络受体(networking receptor)。大量临床资料证实herceptin单用在乳腺癌的有效率为21%,但最精彩的是它与化疗的联合应用,明显提高了AC(环磷酰胺+阿霉素)或紫杉醇的有效率和生存时间。体外研究表明,曲妥珠单抗和去甲长春花碱(vinorelbine)、泰素、多西紫杉醇等化疗药物有明显的协同作用。多个转移性乳腺癌一线治疗的大型Ⅲ期临床试验证实:化疗药物加上曲妥珠单抗后均可明显提高HER-2阳性患者的有效率(约56%~79%),改善中位生存时间(12.7~17个月)。对于HER-2过度表达的乳腺癌病人曲妥珠单抗与紫杉类联合应用的结果尤其令人鼓舞。去甲长春花碱无心脏毒性,非血液学毒性也不严重,每周给药方法等优点,使这一联合治疗也很有吸引力。美国的一个Ⅱ期临床研究观察了40名转移性乳腺癌患者,结果发现患者耐受良好,整组有效率为75%,

HER-2+++者有效率为80%。2004和2005年的资料表明在早期病人术后辅助应用化疗和曲妥珠单抗能提高治愈率。一项试验是NSABP B31,共2085例病人先给AC化疗4周期,以后每3周给予紫杉醇+曲妥珠单抗1次,与单用紫杉醇对比;另一项试验是NCCTGN9831试验,在AC化疗后每周给予紫杉醇共12周,同时或续贯应用曲妥珠单抗,2组结果均显示曲妥珠单抗组较单化疗组复发风险下降52%,无病生存时间明显延长。但心脏毒性无明显增加,左室射血分数的下降与对照组无统计学差异。曲妥珠单抗应用于乳腺癌的新辅助治疗,与紫杉类或NVB联合,可获得18%~19%的病理学CR,有效率(CR+PR)达73%~88%,具有良好的前景。HERA试验是大规模国际多中心Ⅲ期临床研究,包括任何辅助化疗后的病人,给予曲妥珠单抗6mg/kg(首次8mg/kg)1年或2年。中期分析1年复发率下降46%。

最近,新英格兰医学杂志发表2篇研究论文,说明HER-2阳性早期乳腺癌妇女术后应用曲妥珠单抗加紫杉类使乳腺癌复发风险下降46%~52%,死亡风险下降1/3。成为靶向治疗作为术后辅助治疗的突破。

此外,曲妥珠单抗加卡培他滨(希罗达,xeloda)和激素的研究也在计划中,以验证能否克服对激素的抗拒性。所有这些研究最终将帮助医生了解什么是最适曲妥珠单抗加化疗的方案来对付各种情况的乳腺癌。

我们应用曲妥珠单抗治疗30例HER-2高表达的晚期乳腺癌病人,疗效满意,特别是本品可以提

高肿瘤对化疗的敏感性,使部分原来应用化疗无效的病人再次获得缓解。2002年曲妥珠单抗在我国上市。

2.2.3 西妥昔单抗(C-225)是免疫球蛋白IgG1的人源化嵌合单抗,可以阻断EGF和TGF α 与EGFR的结合。这一竞争性结合的后果是抑制了相关配体结合后的酪氨酸激酶活性和其后的肿瘤生长。临床上对结肠癌、头颈部肿瘤有效。

临床上对121名经5Fu和CPT-11治疗后失败的结肠癌患者进行了调查,发现其中72%经检查为EGFR阳性。加用与以前治疗无效时相同剂量的CPT-11。结果又有17%(21/121)患者获得PR和31%(37/121)获SD。总的有48%患者获益。目前正在研究C225+CPT-11+5Fu+CF在结肠癌的一线治疗效果。最近,Hong W.K.等报道了96名化疗后转移或复发性头颈部肿瘤患者的治疗情况。在稳定和进展的患者中用C225加PDD 4个疗程。结果稳定的患者中又有获24%(10/41)的有效率和61%(25/41)的稳定率;进展的患者中获23%(5/22)的PR率和27%(6/22)的稳定率。以上事实说明只要阻断了EGFR,就能重新获得对化疗的敏感性,EGFR抑制剂在一线联合化疗方案的使用有可能效果会更好。

一项西妥昔单抗联合FOLFOX4一线治疗EGFR阳性的转移性大肠癌的Ⅱ期临床研究结果相当鼓舞,62例患者中4例(9%)获CR,27例(63%)获PR,有效率达72%。大规模的Ⅲ期临床试验正在进行中。

2.3 新生血管抑制剂

近年来血管生成抑制剂的研究已成为抗癌药的热点之一,几乎每年皆召开这方面的专题讨论会。抗血管生成剂在体内可以阻断对肿瘤生长十分重要的血液供应,使肿瘤不能在体内播散。这类药物最大优点之一是不会产生肿瘤耐药,在联合化疗中十分有利。迄今已发现了不少血管生成抑制剂正在临床试用。

2.3.1 贝伐单抗

①治疗大肠癌,2004年新英格兰医学杂志发表了抗新生血管内皮生长因子(VEGF)的单克隆抗体贝伐单抗合并IFL(依立替康+FU+CF)做为一线治疗晚期大肠癌的结果;2813例加贝伐单抗5mg/kg每2周1次的病人与单用IFL的病人对比,有效率分别是45%和35%;中位生存时间分别是20.3月和15.6月。由于这样的结果,美国FDA已经批准做为转移性大肠癌的一线治疗方案。2005年发表的ECOG3200研究也表明FOLFOX4方案加贝伐单抗可以提高有效率、中位生存率和无进展生存率。

②治疗NSCLC,近2年来,新生血管抑制剂对肺癌的疗效也受到广泛注意。比较重要的是贝伐单抗+紫杉醇+卡铂的E4599试验。具体方法是非鳞癌ⅢB期和Ⅳ期NSCLC病人随机分入紫杉醇200mg/m²加卡铂(剂量按AUC6)加贝伐单抗15mg/kg每3周1次。结果显示有效率为27%和10%,中数无进展生存期为6.4个月和4.5个月,中数总生存期为12.5个月和10.2个月。但在贝伐单抗治疗组15%~25%有不同程度的高血压,3%~5%出现蛋白尿。Kindler等报道吉西他滨(健择)加贝伐单抗治疗NSCLC的多中心研究,42例可评价的病人中PR 21%,SD 45%。正在进行的还有草酸铂+卡培他滨与草酸铂+卡培他滨+贝伐单抗的对比研究。

③治疗乳腺癌,2005年的资料显示,晚期乳腺癌紫杉醇加贝伐单抗比单用紫杉醇可以将无进展生存率(PFS)从6.11个月提高到10.9个月,成为大家关注的热点之一。

2.3.2 血管内皮抑素 为我国生产的重组人血管内皮抑制素注射液。临床治疗不能手术的NSCLC的Ⅲ期多中心双盲对比研究结果表明:YH-16+NP与单NP方案比较,NP+YH-16组和NP组的有效率分别为35.40%和19.51%($P<0.01$,中位TTP分别为6.25个月和3.59个月($P<0.001$,1年生存率分别为62.8%和31.4%,中数生存期分别为14.4个月和9.9个月。YH-16与NP方案联合具有协同作用,且不增加NP的不良反应。YH-16与NP联合是一

个安全、有效的晚期 NSCLC 治疗方案，具有一定临床应用前景。

2.3.3 参一胶囊 是从人参中提取的有效单体，代号为 Rg3。实验研究具有抗肿瘤新生血管的作用，抑制基质金属蛋白酶的表达，干扰内皮细胞与细胞外基质的相互作用，阻止肿瘤血管网的形成，并能抑制肿瘤组织 VEGF 的表达。我们组织的多中心双盲Ⅲ期研究参一胶囊辅助长春瑞滨+顺铂治疗晚期 NSCLC 的疗效。共收入经病理或细胞学检查确诊的Ⅲ~Ⅳ期的 NSCLC 115 例，完成疗效观察的 106 例。结果：按 ITT 分析，近期疗效治疗组有效率 33.4% (17/51)，对照组 14.5% (8/55)；平均生存期治疗组 15.3 个月，对照组 9.7 个月；中数生存期治疗组 10.0 个月，对照组 8.0 个月，均有显著差异。本品临床耐受性良好，与 NP 化疗联合应用可以在一定程度上提高疗效和患者的生活质量。该品已于 2003 年经批准进入市场。

3 讨论和展望

曲妥珠单抗是靶向药物应用于实体瘤治疗的第一个成功典范。众所周知，HER-2 基因的表达是预测乳腺癌预后的生物标记，阳性患者的无病生存时间仅为阴性患者的一半。曲妥珠单抗最早应用于 HER-2 (+) 的晚期乳腺癌二线治疗，与化疗联合应用表现出逆转耐药及提高生存的优势后，进一步推向一线治疗、辅助治疗、新辅助治疗，均取得了满意疗效。

从临床治疗发展的进程来看，强强联合是一种趋势。如何把多种有效的药物合理地联合应用，以最大限度地增加抗肿瘤的疗效是临床亟待解决的问题。许多研究者已把这种理念贯穿于正在进行的临床研究中。联合应用包括 3 种方式：①同类靶向药物的联合，如吉非替尼+艾罗替尼；②同一靶点，但针对不同位点的药物联合，如吉非替尼或艾罗替尼+西妥昔单抗；③不同靶点的药物联合，如针对 EGFR 的靶向药物（吉非替尼或艾罗替尼或西妥昔单抗）+ 针对另一靶点的药物，如抗血管生成药贝伐单抗，多靶点抗叶酸药物 alimta，以及各种化疗药物等。由于前 2 种联合存在受体饱和及竞争性结合等问题，临床上以第 3 种联合用药方式多见，如曲妥珠单抗+艾罗替尼治疗转移性乳腺癌，西妥昔单抗+化疗药物治疗大肠癌和乳腺癌等在Ⅱ期临床研究中已经显示出良好的疗效。虽然几项大规模临床研究结果显示小分子物质与化疗没有协同作用，联合用药的疗效不增加，生存无受益，但这并没有阻止临床医师继续对联合用药进行研究的兴趣，关键是如何掌握靶向药物与放疗或化疗联用的合适时机及给药顺序。有意思的是，单克隆抗体却显示出与化疗的协同效应，从疗效到生存时间均有优势。这对肿瘤治疗的个体化和进一步提高疗效具有十分重要的意义。

表 4 是分子靶向治疗在实体瘤与化疗联合应用提高疗效的范例。

表 4 分子靶向治疗和化疗提高疗效的范例

肿瘤	靶向治疗+化疗	疗效提高
B 细胞 NHL	利妥昔单抗+CHOP	有效率达到 97%
乳腺癌	曲妥珠单抗+紫杉醇 曲妥珠单抗+紫杉醇（辅助治疗）	有效率 47% 复发率下降 46~52%
大肠癌	西妥昔单抗+草酸铂+CF+FU（一线治疗 ACROBAT） 西妥昔单抗+依立替康+CF+FU（一线治疗 AIO） 贝伐单抗+CPT11+CF+FU 贝伐单抗+草酸铂+CF+FU（ECOG3200）	81% 67% 45% vs 35% 21.8% vs 9.2%
NSCLC	贝伐单抗+紫杉醇+卡铂（E4599）	27% vs 10%
胰腺癌	艾罗替尼+去西他滨	1 年生存率 24%vs17%

EGFR 靶向治疗是目前科研及临床的研究热点之一,但迄今还有许多问题没弄清楚,有许多现象也无法解释。例如,Her-2 基因的蛋白表达可以作为乳腺癌疗效和生存的预测因子,而 EGFR 的蛋白表达却与 NSCLC 的临床治疗没有相关性。有 EGFR 外显子突变的 NSCLC 患者用吉非替尼治疗有效,但剩余15%为什么无效?而且并非所有吉非替尼有效的患者均有突变,说明除 EGFR 基因突变外,还有其他原因。但要清楚知道这些分子的作用机制并不容易,比如 EGFR 外显子突变有好几种,吉非替尼是如何作用于靶点?又是作用于哪一个或哪几个靶点的?EGFR 的下游分子信号又是如何反应的?此外,吉非替尼有效的患者,治疗一段时间后,有可能变成无效了。有研究者认为是出现了二次突变,或是激活了酪氨酸的其他通路,引起耐药。同样是小分子酪氨酸激酶抑制剂,为什么基因突变与吉非替尼的疗效有关,而与艾罗替尼没有明显相关性?另一方面,靶向药物长期使用的不良反应不容忽视。这需要从药物作用机制来考虑。不言而喻,调控也必然会干扰正常功能。例如利妥昔单抗抑制 B 淋巴细胞,长期应用必然导致 B 淋巴细胞低下甚至影响体液免疫功能;已经有报道吉非替尼长期应用后出现伤口愈合困难;艾罗替尼发生迁延不愈的皮疹;曲妥珠单抗长期应用会出现心脏毒性等。应当看到,对这类靶向治疗药物应用的临床经验还不多,观察时间不长,所以需要病人、肿瘤、药物三方面特别深入了解,谨慎试用。2005 年美国 FDA 颁布了面向药厂的“药物基因组学资料呈递”指南,目的是推进更有效的新型“个体化用药”进程,最终达到以“每个人的遗传学状况”为基础而用药,使患者在获得最大疗效的同时,只面临最小的不良反应。

基础研究在靶向治疗里充当重要的角色,一般是先从分子、细胞等水平弄清楚各个靶点的具体结构功能和它们在肿瘤发生发展过程中所起的作用,并针对这些靶点开发新药,然后在临床治疗中通过疗效的评估来验证。当前,如何尽快将实验研究成果转变为临床实践,称之为“转译性研究(translational research)”,已经是目前人们最热衷的研究。但这需要不懈的努力才能实现。例如从上世纪 70 年代 J Folkman 就提出通过抑制肿瘤新生血管治疗肿瘤的目的,直到近 2 年才在临床实现。EGFR 的研究也已经有 20 多年,实用价值直到近 3 年才在临床得到体现。靶向治疗要求我们必须找到可能抑制的靶,不然就成了无的放矢。例如吉非替尼在很大程度上和 EGFR 的某些基因突变相关,并在一定程度上解释了为什么在西方病人疗效低于东方病人,而且我们正在研究可否成为选择吉非替尼治疗的指标?这样,靶向治疗的疗效将会进一步提高。41 届 ASCO 主席 DH Johnson 教授提出“提高肿瘤治疗水平,最终依靠科学进步”的观点,他认为如果我们能更有效地应用现有的肿瘤学知识,我们也应该有能力使癌症的预防、诊断和治疗水平提高一大步。

我们相信随着临床经验的积累、治疗策略和用药艺术的提高,靶向治疗在综合治疗中的地位必然会有所提高,从而提高疗效。

内科肿瘤学(medical oncology)是一门正在发展中的学科。肿瘤研究的各个领域所取得的进展如分子生物学研究、单克隆抗体、化学预防、抗肿瘤药的调节、基因治疗以及新药的研究都必然会涉及和促进临床内科治疗的进展。而临床经验的积累、治疗策略和用药艺术的提高,必然会进一步提高疗效,给病人带来较大的裨益。

(上接第 59 页)

志, 2004, (17): 3835

[3] 祝之友, 周胜建, 颜济. 医院药事管理中的药疗过失与法律责任. 中医管理杂志, 2004, 3: 40-42

[4] 路成吉. 药疗事故的原因分析与防范. 中国药事, 2004, 18 (8): 514-515

[5] 叶芳. 浅议与药物相关的医疗事故. 中国药事, 2003, 17 (4): 221-222