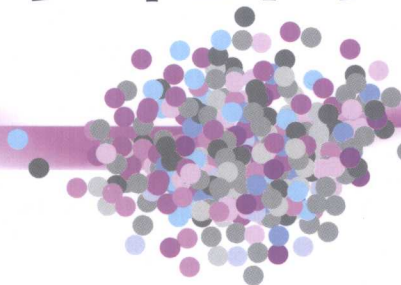


恶性肿瘤 分子靶向治疗

主编 / 李恩孝



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

恶性肿瘤分子靶向治疗

主 编 李恩孝

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

恶性肿瘤分子靶向治疗/李恩孝主编. —北京:
人民卫生出版社, 2007. 12

ISBN 978-7-117-09481-8

I. 恶… II. 李… III. 癌—生物疗法 IV. R730.5

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 176688 号

恶性肿瘤分子靶向治疗

主 编: 李恩孝

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-67616688)

地 址: 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

邮 编: 100078

网 址: <http://www.pmph.com>

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

印 刷: 三河市宏达印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 850×1168 1/32 印张: 14.25

字 数: 369 千字

版 次: 2007 年 12 月第 1 版 2007 年 12 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-09481-8/R·9482

定 价: 28.00 元

版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

编者名单

(以姓氏笔画为序)

- | | |
|-----|--------------------|
| 王亚利 | 西安交通大学医学院第二附属医院 |
| 王西京 | 西安交通大学医学院第二附属医院 |
| 付军科 | 西安交通大学医学院第一附属医院 |
| 吕淑兰 | 西安交通大学医学院第一附属医院 |
| 刘都户 | 第四军医大学西京医院 |
| 李 蓉 | 西安交通大学医学院第一附属医院 |
| 李 毅 | 西安交通大学医学院第一附属医院 |
| 李恩孝 | 西安交通大学医学院第一附属医院 |
| 杨 谨 | 西安交通大学医学院第一附属医院 |
| 肖菊香 | 西安交通大学医学院第一附属医院 |
| 吴胤瑛 | 西安交通大学医学院第一附属医院 |
| 张 明 | 西安交通大学医学院第一附属医院 |
| 张 梅 | 西安交通大学医学院第一附属医院 |
| 陈宏伟 | 西安交通大学医学院第一附属医院 |
| 周晓娟 | 西安交通大学医学院第一附属医院 |
| 赵晓艾 | 西安交通大学医学院第一附属医院 |
| 赵新汉 | 西安交通大学医学院第一附属医院 |
| 南克俊 | 西安交通大学医学院第一附属医院 |
| 施 璠 | 西安交通大学医学院第一附属医院 |
| 贾宗良 | 西安交通大学医学院第一附属医院 |
| 徐建明 | 北京军事医学科学院附属 307 医院 |
| 程 刚 | 卫生部北京医院 |

序 言

肿瘤内科学发展五十多年以来，在恶性肿瘤治疗中的地位已经由初期的姑息治疗转向根治性治疗，在多学科综合治疗中已经在很大程度上成为不可或缺的组成部分。进入 21 世纪，通过大样本、多中心、随机、对照临床研究和荟萃分析的循证医学证据支持，充分肯定了化学治疗在很多常见肿瘤综合治疗中的地位。临床实践证明内科肿瘤学在循证医学、规范化治疗和个体化治疗方面取得了长足的进展。目前，通过化学治疗的治愈率约在 30% 以上，而且越来越多的肿瘤术后辅助化疗和新辅助化疗提高了其治愈率，明显延长了大部分晚期肿瘤患者的生存期。但是迄今为止，肿瘤化疗在临床应用上存在一些特定的缺点和限制，尤其对一般状况不佳的病人和老年脏器功能储备不足的病人，常常无法耐受。

化学治疗毕竟是一种细胞毒性药物，作用的靶点限于细胞水平，通过改变细胞核 DNA 的化学结构、微管蛋白合成、干扰核酸的合成和转录等抑制或杀灭肿瘤细胞的增殖和肿瘤的生长，其作用的特异性和专一性不佳。同时，抗肿瘤药物的细胞杀伤作用遵循一级动力学原则(first order kinetics)，即药物的某一剂量通常可杀伤一定百分比的细胞而不是一定数量的癌细胞，因此其疗效呈剂量或时间依赖性。这样，在治疗肿瘤的同时就不可避免的会对正常细胞产生杀伤作用，尤其是骨髓造血细胞、毛发和消化道黏膜上皮细胞，而且这种细胞毒性也同样呈剂量或时间依赖性。

因此，寻找具有特异性、高效低毒性内科治疗药物可能是

治愈癌症的主要目标。随着对肿瘤分子生物学、分子遗传学和癌基因、抑癌基因等的认识和研究进展，人们对肿瘤的发生机理、发展和转归有了全新的认识。在此基础上针对肿瘤的某些基因表达、细胞受体或激酶等为靶点的分子靶向治疗受到了特别的重视。分子靶向药物的优越性主要表现在：①有高度特异性、选择性、亲和性；②非细胞毒性、毒副反应轻，患者耐受性好；③疗效/毒性比高；④个体化程度高。自 1988 年美国发表了针对乳腺癌细胞核内 HER-2 基因过度表达而研制的单克隆抗体曲妥珠单抗，对晚期乳腺癌单药有效及联合紫杉醇可以使有效率和生存时间提高一倍的临床研究结果后，靶向治疗药物得到了前所未有的研究和开发。以后大约有数十种药物获准上市，如针对 B 淋巴细胞 CD20 受体的利妥昔单抗用于非霍奇金淋巴瘤，针对血管内皮细胞生长的人源化单克隆抗体贝伐单抗用于晚期非小细胞肺癌、乳腺癌、结直肠癌和肾透明细胞癌，针对表皮生长因子受体的西妥昔单抗用于结直肠癌、头颈部癌和非小细胞肺癌等，不但单用有效，而且联合化疗的效果也得到了循证医学证据的支持；特异性 BCR-ABL 酪氨酸蛋白激酶抑制剂伊马替尼、小分子表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂吉非替尼、厄洛替尼和拉帕替尼由于作用独特和疗效明显也受到广泛重视，但这些小分子化合物尚无证据说明能提高化疗疗效，只能单药应用；抑制多种受体酪氨酸激酶的多靶点分子靶向药物索拉非尼在治疗肾癌上取得了前所未有的疗效，而且在治疗晚期肝细胞肝癌上也取得了突破性的结果，而 sunitinib (Sutent) 则在治疗晚期肾癌和耐药性胃肠间质瘤上也取得了良好的效果。

2006 年 WHO 正式推出肿瘤属于可控慢性疾病的范畴。这必然会导致我们的防治原则发生重大变革。几十年来我们着重彻底杀灭肿瘤，有时甚至在病人不能耐受的情况下仍然进行根治性手术或放化疗，以致很难得到预期的效果，并且给病人带来伤害。我们必须反思，在这种情况下能否在大力扶正治

疗、积极提高一般状况的条件下采取比较温和的其他治疗，例如生物或靶向治疗？“姑息治疗”并不是消极治疗，而是积极提高病人的抗病能力、抑制肿瘤，保持病人健康工作和良好的生活质量，而不是一味追求根治。靶向治疗作为个体化有针对性的分子调控治疗应当说是近十年来最活跃的研究领域。初步临床实践证明能提高治疗疗效和给病人带来生存效益。

《恶性肿瘤分子靶向治疗》一书是由西安交通大学医学院第一附属医院肿瘤中心李恩孝教授组织了 22 位从事肿瘤分子靶向治疗基础研究的科研人员与从事临床一线工作的医生，在 2006~2007 年连续两期举办了国家级继续医学教育项目“恶性肿瘤分子靶向治疗的理论与实践”的基础之上，博览近 2~3 年的最新文献，总结经验撰写而成。全书资料比较翔实，内容新颖、丰富，几乎涵盖了近 1~2 年重要的研究结果和最新进展，并将近几年来在这些方面所作的临床研究，即现有的分子靶向药物在常见恶性肿瘤治疗及研究中重要的或关键性的 II/III 期临床研究结果作了系统性的总结和分析，使我们对于常见恶性肿瘤分子靶向治疗的进展有了一个比较系统的、全面的和正确的了解和认识，希望对从事肿瘤事业的医生和研究人员的工作提供一些帮助，在临床实践中尤其是面对特定肿瘤患者制定多学科综合治疗计划时能够规范、合理、有的放矢，以循证医学证据为依据应用这些药物，为患者提供有益的治疗。但是，我们也应该注意到所有这些药物还有许多亟待解决的问题，如尚无我国自己的多中心、随机、对照临床试验的结果；对于相同药物不同种族、性别、年龄和病理类型反应的差别也了解甚少；对于其适应证、剂量、用法、疗程和是否需要维持治疗及具体时间也无定论；对于这些药物的作用机理仍然不是十分清楚，需要进一步探索和阐明。由于肿瘤分子靶向治疗领域的研究日新月异，新的临床研究结果不断涌现，今天的阳性结果非常可能被明日的阴性结果所否定，反之亦然。因此，我们在临床应用的过程中要随时关注新的进展和动态，这样才有

可能掌握最新研究结果，提高我们对分子靶向治疗的认识、寻找到有价值的参考资源，从而为患者提供更新、更好的治疗。

在基础研究方面正如本书所论述到的对于分子靶点的研究，近年来的重点主要集中在肿瘤干细胞、肿瘤血管生成和淋巴管生成、血管内皮生长因子及其受体、胰岛素样生长因子家族、ErbB 家族、表皮生长因子及其受体、环氧化酶-2 及其抑制剂等方面。在肿瘤信号传导通道方面研究的重点则主要放在了诸如 PI3k-Akt-mTOR/bad/caspase、Ras-Raf-ERK/MERK/MAKP 和 JAK-STAT 等与细胞的增殖、分化、凋亡及血管生成有关的信号传导通路方面，并已取得了可喜的成果，对指导分子靶向药物的筛选有重要的意义。目前临床应用的分子靶向药物基本上是在这些研究工作的基础之上开发的结果。

本书的出版丰富了我国恶性肿瘤分子靶向治疗的理论与实践，对我国肿瘤的防治研究事业起到积极的推动作用，可供广大基础医学工作、临床医生和医学院校学生阅读和参考。希望我国从事肿瘤基础研究的科研人员的同道继续努力，为我国肿瘤分子靶向治疗的事业作出贡献。

孙 燕

2007 年 11 月

前言

恶性肿瘤是威胁人类健康的多发病和常见病，已经位居人类疾病中三大主要死亡原因之首。传统的肿瘤化学治疗存在治疗的靶向性不明确、选择性不强、特异性不高和极易产生耐药等特点，导致其治疗指数小、有效率低、生存期短、在杀伤肿瘤细胞的同时损害正常组织和细胞等缺点。数十年来为了克服化学治疗的不足，提高其抗肿瘤治疗的疗效，减少毒性，普遍采用了生化调节剂联合化疗、改变给药途径的“介入”治疗及改变药物代谢动力学特点等方法，希望能达到特异性杀灭癌细胞和减少毒性的目的。但是，由于受抗癌药物的理化性质影响，这些方法对疗效的提高非常有限。因此，细胞毒性药物的开发研究或新的联合方案临床研究已表明无论是单药还是联合用药的疗效均已处于平台期，很难取得突破性进展。

随着对肿瘤分子生物学、分子细胞学和遗传学的认识，对细胞信号转导途径研究的不断深入，人们对肿瘤细胞内部癌基因和抑癌基因的相互作用已越来越清楚。因此，针对肿瘤的某些特异性分子靶点设计药物进行抗肿瘤治疗，即分子靶向治疗(molecular targeted therapy)，具有分子选择性，能高效并选择性地杀伤肿瘤细胞，特异性强、效果显著，可基本避免损伤正常组织。理论上，肿瘤分子靶向治疗才是肿瘤治疗中最有前景的治疗方法之一。但是，由于实体肿瘤形成的机制复杂，多个正性和/或负性调控因素综合影响肿瘤的发生、发展和转归，

从目前的研究结果来看,分子靶向药物未能在近期疗效方面取得令人满意的结果,联合抗癌药物的研究结果仍存在诸多争议。但是,研究的结果确定了分子靶向药物可以使晚期癌症病人的生活质量明显提高、生存时间显著延长并且具有非常良好的耐受性。分析这些结果后有学者提出了如下值得临床医生注意和亟待研究的问题:①分子靶向药物的疗效评价系统能否采用传统的细胞毒性药物的评定标准或如何建立分子靶向药物疗效评价体系;②抑制某一种或几种分子靶点并不能使肿瘤完全消失,是否也与细胞毒性药物相同存在耐药问题;③如何确定特定分子靶向药物的适应人群,是否有可依赖的标志物预测其疗效,是否存在人种、肿瘤病理组织类型、分期、治疗时机等诸多问题;④分子靶向药物除了已知的作用途径外,是否存在旁路传导途径而起到协同或拮抗的作用,如何选择分子靶向药物与其他细胞毒性药物及放疗联合应用,以产生叠加或协同的作用;⑤新辅助和辅助治疗的意义及疗程等一系列问题;⑥为什么分子靶向药物的临床应用疗效并不如预先想象的那样好?大部分酪氨酸激酶抑制剂联合细胞毒性药物不增加疗效,而单克隆抗体却有相反的临床试验结果以及如何确定分子靶向药物的最佳治疗方案等问题。同时如何寻找有关的关键性分子靶点及对其特异性结构和功能的研究进展非常缓慢,使得分子靶向药物的临床应用十分有限,近 10 年来仅有数十种靶向药物获准用于临床治疗。

本书是在连续两年国家继续医学教育项目“肿瘤分子靶向治疗的理论与实践”的基础上,邀请了西安交通大学医学院第一附属医院、第二附属医院、卫生部北京医院、北京军事医学科学院附属 307 医院及第四军医大学西京医院一直从事临床一线工作的肿瘤内科医生和专家参加编写工作。在编写过程中主要参考和综合了近 5 年 Medline 和 SCI 收录的有关分子靶向治疗

的基础与临床研究试验结果,尤其是2006年和2007年ASCO、ESMO和CSCO会议文摘和继续教育分册的内容。在编写的内容上力求达到先进性、实用性和科学性,因此包含了已发表的I~II期临床研究结果,希望能代表肿瘤分子靶向治疗的最新进展和发展方向,加强信息交流,推动临床转化性研究;由于目前在临床上对于一些药物和专有名词的翻译尚不统一,因此,在文字叙述上力求定义准确、概念清楚,规范医学名词和术语。

本书由两部分组成,第一部分为有关分子靶向治疗的基础研究,重点是综述了目前靶向治疗的主要分子靶点:血管生成、血管内皮生长因子及其受体、胰岛素样生长因子家族、ErbB系统、mTOR信号传导通道、表皮生长因子及其受体和环氧化酶-2及其抑制剂等,同时对近年来研究较多的树突状细胞、分子影像学作了简要概述,使读者对抗肿瘤血管生成和表皮生长因子受体-酪氨酸激酶受体抑制剂等的研究现状、存在问题和未来研究方向有一个比较系统的了解;第二部分主要是有关常见恶性肿瘤分子靶向治疗的临床研究,重点对前瞻性、随机、双盲、多中心、大样本的II、III期临床研究试验结果进行了分析和评价,使读者对恶性肿瘤靶向治疗的疗效和对病人生活质量和生存期的影响、药物的不良反应以及存在的问题有正确的认识和评价。

本书可作为从事肿瘤基础研究的相关人员、临床肿瘤学专业医生参考用书,也可作为广大医学院校研究生和临床各科医生的参考资料。由于本书以分子靶向治疗的新进展为重点内容,而基础与临床研究的报道日新月异,许多现时的研究结果很不成熟,尚在研究发展中,因此,本书的结果和数据仅供参考,读者在临床实践时应具体问题具体分析,体现以循证医学证据为指导的个体化治疗,遵循诊疗指南或专家共识。本书承蒙著名肿瘤内科专家孙燕院士和李蓉教授的指导,在此表示诚

挚的感谢。

由于编者的水平和时间有限，在内容上肯定会有许多不足之处和缺陷，真诚地希望广大读者不吝赐教和指正，促使我们在修订时更加完善。

西安交通大学医学院

第一附属医院肿瘤中心

李恩孝

2007 年 10 月

目 录

第一篇 基 础 研 究

第一章 血管生成及血管生成的机制.....	3
一、血管生成的基本机制.....	4
二、淋巴管生成.....	8
三、病理性血管生成和治疗.....	9
第二章 抗肿瘤血管生成肽 anginex 的抗肿瘤作用	16
一、anginex 的结构及特点.....	18
二、anginex 的生物学作用.....	21
三、anginex 抑制血管生成的作用.....	24
四、anginex 抑制肿瘤生长的作用.....	25
五、anginex 与常规治疗方法的协同作用.....	26
六、anginex 在国内的研究.....	28
七、展望	31
第三章 靶向 VEGF 抗恶性肿瘤治疗	34
一、VEGF 在肿瘤血管生成中的作用	34
二、抗 VEGF 靶向治疗肿瘤的策略	35
三、展望	42
第四章 靶向 VEGFR 抗恶性肿瘤治疗	45
一、抗 VEGFR 靶向治疗的策略	46

二、展望	51
第五章 EGFR 家族与肿瘤的分子靶向治疗	53
一、表皮生长因子家族成员及其基因结构	53
二、EGFR 家族生理功能	54
三、EGFR 家族在恶性肿瘤中的表达	55
四、靶向 EGFR 家族成员药物分类	56
五、靶向 EGFR 家族药物作用机理	58
六、靶向 EGFR 家族药物临床Ⅱ、Ⅲ期研究结果	59
七、展望	66
第六章 ErbB 受体酪氨酸激酶家族与肿瘤的 分子靶向治疗	70
一、ErbB 受体的配体分类	70
二、ErbB 受体的功能	71
三、ErbB 受体和癌症	72
四、以 ErbB 受体为靶点的治疗方法	74
第七章 环氧化酶-2	78
一、环氧化酶-2 的基因结构	78
二、COX-2 的分布及生物学特点	79
三、COX-2 在肿瘤发生、发展中的作用	80
四、COX-2 的致癌机制	83
五、展望	84
第八章 环氧化酶-2 抑制剂在恶性肿瘤中的应用	86
一、COX-2 抑制剂的分类	87
二、COX-2 选择性作用的结构基础	87
三、COX-2 抑制剂抗肿瘤作用机制	88
四、COX-2 抑制剂在常见肿瘤中的研究现状	88

五、展望	91
第九章 胰岛素样生长因子家族与肿瘤的分子靶向治疗 ...	93
一、IGF 家族的结构	94
二、胰岛素样生长因子受体	96
三、IGF 家族生物学功能	101
四、IGF 家族与肿瘤	103
五、靶向 IGF 系统治疗	106
六、展望	111
第十章 PI3K/Akt/mTOR 信号传导通道与肿瘤的 分子靶向治疗	115
一、PI3K/Akt/mTOR 信号通道的结构	115
二、PI3K/Akt/mTOR 信号通道传导途径	117
三、mTOR 的生物学功能	118
四、PI3K/Akt/mTOR 信号传导通道在肿瘤 发生发展中的作用	120
五、PI3K/Akt/mTOR 信号传导通道与肿瘤治疗	124
第十一章 恶性肿瘤的单克隆抗体治疗	129
一、mAb 药物的作用特点	131
二、改进实体瘤组织抗原暴露的蛋白工程策略	133
三、药物代谢动力学分析	142
四、mAb 在恶性肿瘤中的应用	146
五、展望	153
第十二章 树突状细胞在肿瘤治疗中的应用	157
一、树突状细胞与抗肿瘤免疫	157
二、树突状细胞肿瘤疫苗的制备	158
三、树突状细胞疫苗的临床应用	158

四、展望	162
第十三章 肿瘤基因治疗载体的研究现状	166
一、病毒载体	167
二、非病毒载体	171
第十四章 分子影像学	176
一、分子影像学的特点	177
二、分子生物学的一些基本概念	178
三、分子影像学的技术、方法简介	179

第二篇 临床研究

第十五章 头颈部癌的分子靶向治疗	189
一、分子靶向药物在头颈部癌中的应用	189
二、靶向治疗的联合应用	197
三、存在的问题和展望	197
第十六章 非小细胞肺癌的靶向治疗	201
一、晚期非小细胞肺癌分子靶向药物二或三线治疗的临床研究	202
二、晚期非小细胞肺癌分子靶向药物的一线治疗的临床研究	203
三、EGFR 基因的突变对疗效及预后的预测	204
四、非小细胞肺癌分子靶向药物联合化疗的临床研究	207
五、分子靶向治疗与标准的化疗作为二线治疗的疗效和安全性的比较	208
六、多靶点药物在晚期 NSCLC 中的应用前景	211
七、胞外单克隆抗体和化疗联合	212
八、展望	214

第十七章 乳腺癌的分子靶向治疗	219
一、抗体治疗	220
二、EGFR-TKI	245
三、COX-2 抑制剂	247
四、血管生成抑制剂	247
五、法尼基转移酶(Ftase)抑制剂	248
六、蛋白激酶 C(PKC)- α 抑制剂	249
七、bcl-2 反义寡核苷酸全新靶向药物	249
八、雷帕霉素(rapamycin)	251
九、多受体靶向药物	251
十、展望	253
第十八章 大肠癌的分子靶向治疗	258
一、靶向肿瘤血管生成抑制剂治疗大肠癌	259
二、靶向 EGFR 的药物治疗结直肠癌	261
三、靶向 COX-2 治疗结直肠癌	265
四、对分子靶向药物治疗结直肠癌的思考	266
五、展望	268
第十九章 原发性肝癌、胰腺癌的分子靶向治疗	270
一、分子靶点	272
二、原发性肝癌、胰腺癌的分子靶向治疗临床研究	275
三、问题和展望	281
第二十章 胃肠道间质瘤的分子靶向治疗	285
一、胃肠道间质瘤概况	286
二、发病机制	287
三、胃肠道间质瘤的病理	290
四、临床表现	291
五、诊断和鉴别诊断	292