

2004 CTCY

中国癌症研究基金会
《中国肿瘤临床年鉴》编辑委员会 编



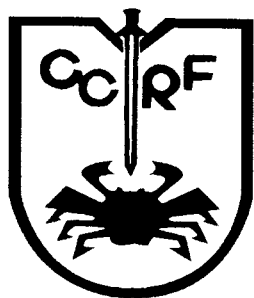
中国铁道出版社

中国肿瘤临床年鉴

2004 CTCY

中国癌症研究基金会
《中国肿瘤临床年鉴》编辑委员会 编

中国抗癌协会临床肿瘤学协作专业委员会 协办
中华医院管理学会肿瘤医院分会



中国铁道出版社

中国肿瘤临床年鉴

图书在版编目(CIP)数据

中国肿瘤临床年鉴. 2004《中国肿瘤临床年鉴》

编委会编. —北京:中国铁道出版社, 2005. 6

ISBN 7-113-06517-1

I. 中… II. 中… III. 肿瘤-临床医学-中国-
2004年-年鉴 IV. R73-54

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2005)第 042881 号

书 名:中国肿瘤临床年鉴

作 者:《中国肿瘤临床年鉴》编委会

出版发行:中国铁道出版社(100054,北京市宣武区右安门西街8号)

责任编辑:罗桂英

印 刷:华东有色地质勘查局研究所印刷厂

开 本:787×1092 1/16 印张:32.25 字数:69.14千字 彩图:12页

版 本:2005年8月第1版 2005年8月第1次印刷

印 数:1~5000册

书 号:ISBN 7-113-06517-1Z·605

定 价:98.00元

版权所有 侵权必究

凡购买铁道版的图书,如有缺页、倒页、脱页者,请与本社发行部调换

前 言

由中国癌症研究基金会《中国肿瘤临床年鉴》编辑委员会主编的第12卷《中国肿瘤临床年鉴》2004卷已正式出版了。

年鉴是纪录某一部门、单位、系统或专业在一年内发生的重大事件的一种记事体。《中国肿瘤临床年鉴》(以下简称《肿瘤年鉴》)不仅要纪录中国肿瘤临床所发生的事件、活动,而且还要反映出中国临床肿瘤学科在年内所取得的进展与成就。前10卷《肿瘤年鉴》主要通过收集当年发表的论文,浓缩成短文,以摘编加评论的形式编入《肿瘤年鉴》。第三届编委会在以上基础上组织国内相关的专家团队,对上一年有科学价值的工作,采用了循证医学的方法综合分析、提炼、并结合专家自己的经验,撰写出系统的总结性的文章。这些文章集中反映了我国肿瘤临床各专业在2004年的发展状况,客观、科学地给与评价和定位,使广大读者容易看到精华所在,容易明了先进之处,做到可读、可信、可用。《肿瘤年鉴》的宗旨是对我国肿瘤事业的推动、交流和提高。因此《肿瘤年鉴》一定要是一本科学的年鉴,一定要起到路标和标杆的作用,即衡量当年各专科的学术水平,指引前进的方向。

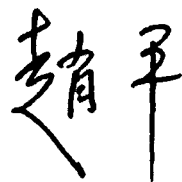
第三届《肿瘤年鉴》编委会经过一年的尝试,对本卷年鉴有做了大胆的改革,由编委直接组成各学科编写组,亲自看文献、分析研究学科的发展状况,亲自执笔写文章,从而保证年鉴文章的科学性、前沿性、先进性和实用性。编委会多次开会,研究年鉴的编写方向、方法和内容。有些专科,如肺癌专题,由国内最著名的一批专家组成专家委员会,共同商讨《肿瘤年鉴》肺癌专题的编写。这是一种积极而有效的组合形式,可以使年鉴中肺癌专题的文章具有更高的学术性和权威

性。对提高《肿瘤年鉴》的科学性、真实性和指导性有重大的意义。

本卷《肿瘤年鉴》已由二次文献设计为主发展成一次文献设计的年鉴。2003 卷《肿瘤年鉴》已售达 3000 余册,踊跃参加年鉴编纂工作的专家也令编委会感动。第三卷编委会在中国癌症研究基金会彭玉理事长的直接支持和领导下,在中国抗癌协会临床肿瘤学协作专业委员会(CSCO)和中华医院管理学会肿瘤专业委员会及中国医学科学院肿瘤医院肿瘤研究所的大力协助和参与下,不断提高年鉴的质量和学术水平,扩大影响力,增强权威性。已经出现了很好的势头。

本卷中所发表的有关肿瘤生物治疗、中医治疗以及肺癌、血液病等方面的临床与基础研究文章介绍了我国正在进行的一些新课题,其中部分已达到国际先进水平。广州中山大学肿瘤医院两篇《不可切除的Ⅲa-N₂期非小细胞肺癌的治疗与决策,反映了当前肺癌学界关注的热点,该文章介绍了自己的经验,又会吸引同行的注意力。

《肿瘤年鉴》旨在反映中国临床肿瘤的发展现状与成就,从问世以来,得到编委机关大同行的支持与关注。编委会真诚的希望更多的学者参与年鉴的编写。要提高编委会的工作能力,必须不断更新编委会成员,吸收在学术上有建树,关心中国肿瘤事业的专家进入编委会,要根据年鉴编写需要确定执行编委的队伍。要根据年鉴的学术水平、影响力以及发行状况评价《肿瘤年鉴》。编委会充分认识到《肿瘤年鉴》的重要价值,充分认识到目前存在的问题与今后的努力方向,准备以刻苦、有序地努力,团结肿瘤学界同仁们一起,脚踏实地,与时俱进地来推动我国肿瘤临床学术的发展。



2005 年 7 月

目 录

❖ 肿瘤生物治疗 ❖

肿瘤分子靶向治疗的进展及思考	储大同(1)
抗肿瘤新生血管靶向治疗进展	罗荣城等(7)
恶性肿瘤的体细胞治疗和细胞因子治疗	李 荣等(14)
免疫治疗的过去,现在与未来	夏建川等(20)
肿瘤树突状细胞疫苗治疗的临床研究进展	尤长宣等(31)

❖ 肺 癌 ❖

“首届中国肺癌南北高峰论坛”纪要	(36)
2003~2004 年度国内值得一读的肺癌文献	杨学宁等(40)
局部晚期非小细胞肺癌综合治疗进展	蒋国梁等(46)
非小细胞肺癌术后辅助化疗现状与展望	支修益等(49)
图像处理和人工神经网络在肺癌细胞病理诊断中的应用	张 纓等(53)
肺癌侵袭转移的逆转研究进展	周清华(57)
基于循证医学的非小细胞肺癌治疗决策	戎铁华等(63)
局部晚期非小细胞肺癌完全性切除术后预后因素的 Cox 回归分析	张国庆等(71)
肺癌内科治疗的新进展	韩宝惠(74)
肺癌肿瘤标志物和蛋白质组学研究	冯久贤等(81)
不可切除Ⅲ期 N ₂ 非小细胞肺癌治疗	王思愚等(84)
基于组织芯片和数据挖掘技术的Ⅰ期非小细胞肺癌预后研究	朱志华等(89)
肺癌脑转移的预防及中西医治疗进展	李金瀚(95)
全身热疗联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌	吕光明等(101)
电视纵隔镜术诊治胸部肿瘤	杨 劼等(106)
适形调强放疗联合化疗治疗中、晚期非小细胞肺癌	林 辉等(108)
肺癌手术淋巴结清扫范围的探讨	曲家骥等(112)
氩氦刀冷冻治疗肺癌的 508 例经验总结	牛立志等(116)
非小细胞肺癌以外科治疗为主的多学科综合治疗的临床意义	张国庆等(119)
PET/CT 对肺内结节诊断及治疗的临床价值	党亚萍等(122)

❖ 消化系统肿瘤 ❖

2004 年我国肝胆胰肿瘤诊治的回顾	赵 平(125)
--------------------------	----------

遗传性大肠癌	蔡三军等(136)
直肠癌外科治疗进展	李德川等(149)
复发转移大肠癌的内科治疗进展	李 进(155)
非甾体类抗炎药物与大肠癌	徐 烨等(167)
腹腔镜结直肠手术 2004 年回顾	郑成竹等(173)
术前选择性门静脉栓塞术在肝肿瘤切除中的应用	赵广法等(182)
食管癌综合治疗进展	李苏宜等(187)

❖ 血液肿瘤 ❖

2004 年白血病的治疗进展	马 军(198)
2004 年有关自体造血干细胞移植治疗恶性肿瘤的新信息	张伯龙等(210)
多发性骨髓瘤靶向性药物治疗进展	周莉莉等(229)
造血系统恶性肿瘤与转移性实体瘤的免疫治疗	刘文超等(235)
非霍奇金 B 细胞淋巴瘤的放射免疫治疗进展	张军一等(246)

❖ 乳腺肿瘤 ❖

改变乳腺癌临床实践的重要临床试验的回顾与评述	徐兵河(253)
乳腺癌内分泌药物治疗中的循证医学和临床实践	江泽飞等(258)
保乳术后乳房部分缺损的修复	穆兰花(264)
乳腺微小钙化灶的定位切除和病理活检	张保守等(265)
原发性单纯乳腺鳞状细胞的临床病理分析	胡伟国等(268)

❖ 头颈肿瘤 ❖

头颈外科进展	唐平章(271)
胸大肌肌皮瓣在复杂头颈部重建术中的应用研究	李树春等(275)

❖ 泌尿生殖肿瘤 ❖

膀胱癌临床诊断和治疗的新进展	田 军等(280)
前列腺癌的临床治疗现状与进展	韩苏军等(288)

❖ 妇科肿瘤 ❖

人乳头状瘤病毒脱氧核糖核酸检测进展	陈 汶等(299)
新辅助化疗在宫颈癌中的应用	隋丽华(303)
妇科肿瘤的靶向治疗	曲芄芄(306)

HPV 疫苗与宫颈癌研究进展	曾转萍等(308)
早期子宫颈癌的前哨淋巴结识别	李 斌等(314)
利用社会力量实施深圳地区弱势群体的宫颈癌筛查	吴瑞芳(318)
重视妇瘤患者生活质量	廖革望(320)
“WHO 全球子宫颈癌防治指南”	李 霓等(328)

❖ 中医药肿瘤 ❖

中医药抗肿瘤转移的研究进展	王笑民(330)
恶性肿瘤及白血病多药耐药性与中药逆转研究	陈信义等(339)
大肠癌中西医结合治疗进展	杨宇飞等(346)
中药治疗晚期非小细胞肺癌的疗效评价	林洪生(352)
乳腺癌潮热症状的中药治疗与实验研究	李萍萍(357)
恶性肿瘤中西医结合治疗进展	刘鲁明(359)
关注中晚期肿瘤患者生活质量	李佩文(365)

❖ 肿瘤现场研究 ❖

中国肿瘤防治数据库建设进展	曲宸绪等(369)
我国大肠癌防治现场研究	郑 树等(374)
原发性肝癌高发现场二级预防的研究	张博恒等(378)
广西肝癌现场防治工作概况和展望	黄天壬等(379)
启东肝癌高发现场报告	陈建国等(384)
山东临朐胃癌高发研究现场建设	刘卫东等(391)
深圳市子宫颈癌防治的现状与策略	刘植华(394)
盐亭县肿瘤高发现场防治的体会	王华余等(396)
近五年来广西肝癌高发现场防治工作汇报	梁安民等(398)
加速林州食管癌高发现场建设	程同吉等(400)
实施食管癌早诊早治方法的探讨	张向东等(402)
癌症筛查中的一些基本问题	陆建邦等(404)
五十年来我国肿瘤流行病学工作的发展与成就	陆建邦(407)

❖ 肿瘤其他 ❖

肿瘤基因-放射治疗的新策略	龚守良(410)
肿瘤放射治疗技术进展	柏 森(414)
肿瘤原发灶治疗与转移灶之间的关系	张贺龙等(420)
肿瘤休眠及其机制研究进展	车国卫等(424)
光动力治疗(PDT)肿瘤的临床应用	何明生等(432)

❖ 肿瘤规范(参考) ❖

Recommendations for a Global Core Curriculum in Medical Oncology

肿瘤内科学全球核心教程推荐书 杨林译 储大同校(437)

❖ 鲜药专栏 ❖

- 以现代科学理论理解鲜中药作用的机理 刘玉琴(451)
- 扶正培本思想的现代认识与鲜药在肿瘤治疗中的作用 李 杰等(456)
- 金龙胶囊治疗晚期肝癌疗效观察 万冬桂等(460)
- 鲜壁虎(守宫)冻干粉诱导 C6 胶质瘤细胞凋亡的血清药理学研究 宋 萍等(462)
- 现代抗癌鲜中药制剂“金龙胶囊”的工艺特点及科学依据 鲍世铨(465)
- 对治疗癌症新药金龙胶囊上市后的再评价 高益民(467)
- 蛇毒的毒性测定及不同剂量对肿瘤术后复发转移抑制作用初步观察 李建生等(472)
- 蛇毒对小鼠子宫颈癌(U14)抑制术后复发和术后转移的观察 李建生等(474)
- 作者简介 (478)

❖ 大事记、纪要、信息 ❖

- 中国癌症研究基金会 2004 年大事记 (489)
- 中国抗癌协会临床肿瘤学协作专业委员会(CSCO)2004~2005 年鉴 (492)
- 2005 中国肺癌防治策略高级论坛在京举行 (494)
- 全国宫颈癌防治协作组 2005 年深圳工作会议纪要 (496)
- 记西安肿瘤多学科综合治疗(MCMC)高级培训班 (497)
- 2004 年全国肿瘤预防与控制培训班纪要 (499)
- “子宫颈癌筛查与早诊早治现场培训班”在山西省襄垣县子宫颈癌高发现场成功举行 (500)
- 《中国肿瘤临床年鉴》2004 卷审稿会会议纪要 (501)
- 信息:(19)(35)(45)(48)(56)(83)(94)(115)(148)(154)(172)(181)(252)(274)(279)
(329)(364)(368)(377)(399)(477)
- 《中国肿瘤临床年鉴》12 卷编者按语 (503)
- 《中国肿瘤临床年鉴》稿约 (505)

❖ 肿瘤生物治疗 ❖

肿瘤分子靶向治疗的进展及思考

储大同

中国医学科学院肿瘤医院 北京 100021

肿瘤内科学 50 年来在药物研制中的发展都是集中在细胞毒性攻击性的药物。虽然继蒽环类(阿霉素、表阿霉素)、铂类(顺铂、卡铂)之后又有很多强有力的化疗药物如泰素、泰索蒂、开普拓、草酸铂、健择等问世并在各个不同的癌肿发挥重要的作用,但其性质仍然属于不能分辨肿瘤细胞和正常细胞的药物,受到诸多因素的限制。

进入二十一世纪的今天,分子靶向治疗(Molecular targeted therapy)已经不是一个新名词。科学家们在不断探索癌症的分子生物学发病机理时,就意识到如果能够针对癌症的特异性分子变化给予有力的打击,将会大大改善治疗效果,引发抗癌治疗理念的变革。最近几年,新型分子靶向药物在临床实践中取得了显著的疗效,实践已表明了分子靶向治疗理论的正确性与可行性。把癌症的治疗推向了一个前所未有的新阶段。

一、分子靶向治疗概述和种类

分子靶向治疗之所以受到密切关注,并引起研究者不断探究的兴趣,是因为它以肿瘤细胞的特性改变为作用靶点,在发挥更强的抗肿瘤活性的同时,减少对正常细胞的毒副作用。这种有的放矢的治疗方法为肿瘤

治疗指明了新的方向。

根据药物的作用靶点和性质,可将主要分子靶向治疗的药物分为以下几类:

1. 小分子表皮生长因子受体(EGFR)酪氨酸激酶抑制剂 如吉非替尼(Gefitinib, Iressa, 易瑞沙);埃罗替尼(Erlotinib, Tarceva);
2. 抗 EGFR 的单抗 如西妥昔单抗(Cetuximab, Erbitux);
3. 抗 HER-2 的单抗 如赫赛汀(Trastuzumab, Herceptin);
4. Bcr-Abl 酪氨酸激酶抑制剂 如伊马替尼(Imatinib);
5. 血管内皮生长因子受体抑制剂 如Bevacizumab(Avastin);
6. 抗 CD₂₀ 的单抗 如利妥昔单抗(Rituximab);
7. IGFR-1 激酶抑制剂 如 NVP-AEW541;
8. mTOR 激酶抑制剂 如 CCI-779;
9. 泛素-蛋白酶体抑制剂 如 Bortezomib;
10. 其他 如 Aurora 激酶抑制剂,组蛋白去乙酰化酶(HDACs)抑制剂等。

二、靶向治疗成功的范例

靶向治疗最成功的范例,甲磺酸伊马替尼(格列卫)是当之无愧的。它是 Bcr-Abl 酪氨酸激酶的选择性抑制剂,能够与 Abl 激酶上的 ATP 结合位点相互作用,从而阻止下游蛋白的磷酸化。无论在 CML 的慢性期、进展期还是急变期,伊马替尼都已显示出令人信服的治疗效果,给 CML 的治疗带来了强大的冲击。

Kantarjian 等对慢性期患者在 IFN 治疗失败后再给予伊马替尼补救治疗,所获近期结果细胞遗传学缓解率为 60%,其中完全缓解者达 40%,预计 18 个月的无进展生存率(PFS)和生存率分别是 89% 和 95% (N Engl J Med, 2002; 346: 645 ~ 652)。经接近四年的随访后,对细胞遗传学缓解率(CyR)、4 年生存率、预后指标等问题进行了分析。在总计 261 例患者中,256 例可评价疗效。到最后一次随访结束,仍有 230 例(88%)患者存活,196 例(75%)仍处于慢性期。伊马替尼治疗的主要细胞遗传学缓解率是 73%,完全缓解率(CCyR)是 63%。即使是伊马替尼治疗两年后,累积的主要 CyR 和 CCyR 仍然保持继续上升的趋势。四年累计的主要和完全分子生物学缓解率分别是 43% 和 26%。预计的四年 PFS 为 80%,生存率为 86%。这一结果在 2004 年 10 月的《Blood》杂志中已做了详细的报道。

伊马替尼在胃肠道间质肉瘤(GIST)这一高度化放疗抗拒的实体瘤中的作用也是令人瞩目的。Demetri GD 等在一多中心研究中报告:147 名晚期 GIST 经治疗后,在可评价的 140 名病人中有 79 名获得 PR (53.7%),41 名获得 SD (27.9%),共有 81.6%

的病人临床受益,88% 的病人已存活一年以上(N Engl J Med, 2002; 347: 472 ~ 480)。这些结果均说明,由于以分子靶向性治疗为基础,伊马替尼在对软组织肉瘤的治疗上取得了以往历史上从未达到的优秀成绩。

Bevacizumab(Avastin)系针对血管内皮生长因子(VEGF)的人源化单克隆抗体。2003 年美国 Duke 大学 Herbert Hurwitz 等报告了 Bevacizumab 治疗晚期大肠癌疗效显著,引起高度关注。该随机Ⅲ期临床研究共入组晚期大肠癌 925 例,分别应用 IFL(CPT-11, 5-Fu/LV)方案 + 安慰剂或 IFL + Bevacizumab 治疗。结果在 IFL 方案 + 安慰剂组可评价的 412 例中,RR 有 35%;而 IFL + Bevacizumab 组可评价的 403 例中,RR 有 45% ($P = 0.0029$);缓解持续时间为 7.1: 10.4 个月 ($P = 0.0014$);中位生存期为 15.6 个月;20.3 个月 ($P = 0.00003$);TTP 为 6.24 个月: 10.6 个月 ($P < 0.00001$) (Pro Am Soc Clin Oncol, 2003; 22: 3646a)。Hurwitz 的这项研究被认为是自伊马替尼以来的又一分子靶向性治疗的重大进展,也是抗血管新生药物可以取得癌症患者生存期延长的首次报告。

西妥昔单抗是第一个也是目前唯一一个获准上市的特异性针对表皮生长因子受体(EGFR)的 IgG1 单克隆抗体,无论是单药治疗还是联合放、化疗,它在 EGFR 表达阳性的恶性肿瘤中均能发挥出色的抗肿瘤活性,显著增强化疗或放疗的疗效。而小分子化合物,如 Iressa 和 Tarceva 均无与化、放疗的相加或协同作用。正因为西妥昔单抗在多项临床研究中的良好疗效,FDA 于 2004 年 2 月批准西妥昔单抗联合伊立替康用于 EGFR 表达阳性、伊立替康治疗失败或耐药的复发

或转移性结直肠癌,或单药治疗用于不能耐受化疗者。此外晚期头颈部鳞癌也是常见的 EGFR 阳性的恶性肿瘤,西妥昔单抗在其治疗中亦表现出较佳的抗肿瘤作用。

《新英格兰医学杂志》(2004;351: 337~345)报道了 Cunningham 等组织的一项关键性随机对照研究— BOND 研究(Bowel Oncology with cetuximab antibody study),在伊立替康治疗失败的转移性结直肠癌患者中比较了西妥昔单抗联合伊立替康或只用西妥昔单抗的疗效。结果显示,联合治疗组的疗效明显优于单药组,两组的疾病控制率(完全缓解[CR]+部分缓解[PR]+病情稳定[SD])分别为 55.5% 和 32.4% ($P < 0.001$),总缓解率分别为 22.9% 和 10.8%,中位至疾病进展时间(TTP)也是联合组更长,分别为 4.1 个月和 1.5 个月($P < 0.001$)。本项研究最值得重视的是西妥昔单抗可能逆转化疗的耐药。分层研究显示无论以往的化疗方案如何(如是否用过奥沙利铂),西妥昔单抗联合伊立替康组的缓解率和 TTP 均显著优于单药组,这提示西妥昔单抗联合伊立替康的治疗可作为伊立替康治疗失败后的首选方案。单药西妥昔单抗也表现出一定的活性,而且副反应轻微,不失为不能耐受化疗者的选择。

有关在与化疗同用的一线治疗中的作用,2004 年 10 月的 ESMO 年会上, Van Cutsem 报道了一项国际性 II 期临床试验,评价西妥昔单抗联合 FOLFOX-4 (奥沙利铂/5-Fu/叶酸)的作用和安全性:在 42 例 EGFR 阳性的转移性结直肠癌患者中,总缓解率为 81%,98% 的患者病情得到控制,仅有 1 例发生肿瘤进展;9 例(21%)患者还在化疗后接受了手术切除。加用西妥昔单抗并没有

增加 FOLFOX-4 方案的副作用,研究中 3/4 度毒性反应的发生率分别为腹泻 26%,痤疮样皮疹 21%,中性粒细胞减少症 14%。

关于联合放疗,Bonner 等在美国临床肿瘤学会(ASCO)2004 年年会上发表了一项比较单纯放疗或联合西妥昔单抗治疗 EGFR 阳性的局部晚期头颈部鳞癌的随机 III 期临床试验,共有 424 例患者参加。结果显示,西妥昔单抗联合放疗组的 1 年和 2 年局部控制率均优于单纯放疗组,分别是 69% 比 59% 和 56% 比 48%。联合治疗的优势在主要终点指标—中位生存期上反映得更明显:54 个月比 28 个月。

三、多靶点联合阻断的发展方向

人类与严重威胁健康和生命的肿瘤,做着长期的艰苦卓绝的斗争。医生们为了扭转肿瘤的耐药,试图找出一种能抑制 P-糖蛋白的调节剂,但无一成功。究其原因,绝大多数临床前的人造模型都试图针对单一因素来解决多药耐药的问题。而临床产生耐药的现实模式毫无例外地都是多因素综合作用的结果,仅仅阻断一个环节是不可能影响其耐药的发生,因此也难以成功。

我们今天的分子靶向治疗也面临着同样的问题。除了伊马替尼高度针对引起 CML 的 Bcr-Abl 基因改变从而疗效异常显著外,大部分靶向药物的有效率基本都在 10% 左右。其原因正是因为大多数实体肿瘤都是多靶点多环节的调控过程。仅以结肠癌为例,且不说众所周知的表皮细胞生长因子受体-1 (EGFR-1) 的调控,研究人员还发现很多他因子,如 HER-2 受体表达,蛋白酶激活的受体-2,胰岛素样生长因子-1 和相应受体表达,Src 非受体酪氨酸激酶,血管内

皮生长因子(VEGF)过表达,转化生长因子- α 受体,NAG-1(一种转化生长因子- β 超家族成员)表达,Fas(CD₉₅,APO-1)受体(一种诱导细胞凋亡的跨膜细胞表面受体)和A3腺苷受体等^[1-4]。它们不是直接参与肿瘤的生长就是间接影响细胞周期或其他生物过程。应该认识到,细胞中信号转导机构是一个复合的、多因素交叉对话的蛋白网络系统。它通过有效的联络将上游的发起性因子信息转化成下游的效应性结果。因此,只是看到单一因素的过表达就一定有肿瘤生长的功能性作用,显然是不全面的。同样,阻断一个受体就能阻断任何信息传导也是不客观的。

最近报道的多靶点成功范例给了我们极大的启发,值得我们深入思考。2004年ASCO年会上,Hainsworth JD及其同事^[5]报道了联合运用VEGF和EGFR阻断剂Bevacizumab和Tarceva在晚期肾透明细胞癌的结果。患者在治疗中使用的剂量与单药试验相同:Bevacizumab 10mg/kg,1次/2周,静脉给药,同时每天口服Tarceva 150mg。63名患者参加了这项试验,57名患者可评价疗效。治疗开始两个月后根据RECIST标准进行评估,10名患者(25%)部分缓解,6名患者(15%)稍有缓解(缩小20%~30%),19名患者(47%)病情稳定,同时发现不同部位的转移灶都有客观缓解,包括肺、肝、骨、淋巴结和肾上腺。仅5名患者(12%)出现疾病进展。本试验的中位随访时间为11个月(5~16个月)。中位TTP超过12个月,81%的患者在治疗12个月后仍然存活。

试验中出现的毒性反应与单药试验相似,一般能够控制,主要表现为皮疹和腹泻。2名患者中断了治疗,其中1例是由于重度

皮疹,另一例由于皮疹和血清样反应。研究人员认为这些药物副作用较轻,提示或许可以用于对患者的长期治疗。尽管这些靶向治疗方法还没有达到完全缓解,但是很多患者已经在几个月的治疗中获益。Hainsworth认为:即使这些药物的疗效还达不到部分缓解的既定标准,但证据表明与传统方法比较大多数患者在这种治疗中受益。此外,这种研究方法肯定了靶向治疗药物的联合应用将成为未来的发展方向,因为在多种肿瘤都存在其合理的治疗靶点。

另外一项肾癌的研究是由Memorial Sloan-Kettering癌症中心泌尿生殖系统肿瘤科的Robert J. Motzer医生^[6]负责,干预药物是酪氨酸激酶抑制剂SU11248。它能阻断多种受体通路的信号转导,包括血管内皮生长因子(VEGF)受体和血小板源性生长因子(PDGF)受体,这些都与血管生成有关。有63名转移性肾细胞癌患者参加了Motzer医生的试验,之前他们在多中心单组试验中接受细胞因子治疗,但疾病发生了进展。患者的中位年龄为60岁(24~87岁),其中59名患者为透明细胞癌,43名患者为男性。Motzer医生试验的主要评价指标是总有效率(根据RECIST实体瘤疗效评价标准判定疗效)。SU11248给药方法:每天1次口服50mg,连续4周,然后停药2周。持续治疗直至疾病发生进展或因毒副作用不能耐受为止,中位治疗时间为9个月(<1~16个月)。

结果显示,有21名患者(33%)获得部分缓解,23名患者(37%)病情稳定超过3个月,19名患者在治疗中出现病情快速进展。中位至疾病进展时间(TTP)为8.3个月,95%可信区间为6.6~10.8个月。中位

随访时间为 10.5 个月,43 名患者仍然存活,预计 1 年存活率为 65%。与以往 Memorial Sloan-Kettering 癌症中心 II 期临床试验中的历史对照组相比,该药所取得的疗效更好:前者的中位 TTP 为 2.9 个月,而本次试验为 8.3 个月。Motzer 认为这是近 20 年来对肾癌第一个真正有效的药物。需要减少用药剂量的有 21 名患者(33%),主要由于非胰腺炎所致的淀粉酶和脂肪酶升高,也有因乏力而减量者。常见的副作用为乏力、腹泻、消化不良和恶心。有 5 名患者发生皮炎,这种情况在其他靶向药物的治疗过程中也曾出现过。

同样在 2004 年 ASCO 年会上,维也纳大学附属医院的 Johannes Drach 教授报道了用 Rituximab 和 Thalidomide 同时阻断 CD₂₀ 和 VEGF 在化疗后复发的套细胞淋巴瘤中取得了突出的疗效^[7]。16 名入组的病人均是 CHOP(环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、强的松)化疗失败而复发者,他们接受了 Rituximab 375mg/m² 第 1、8、15、22 天静脉给药;Thalidomide, 200mg 每日口服,开始于第一天,逐渐增量,第 15 天达 400mg,并长期维持,直到疾病进展或不能耐受毒副作用为止。16 名病人中有 13 名有效,有效率为 81%,其中完全缓解者 5 名(31%),1 名稳定,2 名进展。中位 TTP 为 20 个月。这一结果鼓舞研究人员在套细胞淋巴瘤中开展 Rituximab-CHOP + Thalidomide 的一线治疗。相信会有更好的结果出现。

四、靶向治疗尚需深入研究的问题

进入 21 世纪以来,肿瘤的靶向治疗已取得了长足的进步,使过去很多不能治疗的疾病得到了有效的控制。如,由于对 HER-2

表达的深入认识和相应药物赫赛汀(Herceptin)的使用,使约四分之一的顽固乳腺癌病人得到挽救和生命延长。又如,由于对胃肠间质肉瘤(GIST)支配性基因 C-Kit 的认识和相应靶向药物伊马替尼的应用,使这一放化疗高度抗拒的肿瘤获得 60% 的缓解率和 80% 的临床受益率。这些都是肿瘤治疗中划时代的进步。但是,我们仍然有很多东西不甚了解。如同样是 EGFR 阻断剂的单克隆抗体 Cetuximab 和小分子化合物 Gefitinib 和 Tarceva 在与化疗药物联合使用时表现出完全不一样的结果。前者在结肠癌和头颈部肿瘤中与化疗药表现出协同作用,甚至能逆转化疗的耐药;而后者在晚期非小细胞肺癌的治疗中却完全不能增加当前最好的化疗药物(如 GC 和 TCb)的疗效,国际上四个大型 III 期随机临床研究均以失望的结果而告终。

又如,同样是奎纳唑啉类小分子化合物的 EGFR 阻断剂 Gefitinib 和 Tarceva 在治疗同一种病,即晚期非小细胞肺癌中也有完全不同的表现。最近刚刚结束的 0709 ISEL 研究对 1692 名病人的总结,未看到 Gefitinib 与安慰剂组在中位生存和一年生存率上的差别,而同时期的 BR21 研究却肯定了 Tarceva 的疗效。

对于同一种药在治疗同一种病,如 Gefitinib(易瑞沙)在非小细胞肺癌的 ISEL 研究中,对东方人和西方人的疗效就完全不同。对于女性和男性、吸烟与非吸烟者,腺癌和非腺癌的疗效也有所不同。中国医学科学院肿瘤医院自 2002 年初参加国际慈善供药(EAP)研究项目使用易瑞沙(阿斯利康公司生产)至今已有三年了。根据我们的 EAP 研究资料统计,截止到 2004 年 12 月的

91例晚期(IV)患者随访结果,作为三线和二线治疗的有效率为26.4%,稳定率为27.5%,加在一起的临床受益率为53.9%。与我国的临床注册研究和日本学者的研究结果大致相同。经我们随访12个月的54例病人,中位生存期为11.7个月,1年存活率为48%。这都是目前国际上少有的效果。中国其他单位的研究也证实了易瑞沙可能对亚洲人有独特的疗效,为什么与西方人有这样的差别还需进一步做深入的分子生物学等方面的研究。

五、结论

进入二十一世纪后的抗肿瘤药物研发战略是在继续深入发展细胞毒性药物的基础上同时逐渐引入分子靶向性药物的开发。迄今为止,很多靶向药物已经在临床起了极其重要甚至是奇迹般的作用。有些已经按照循证医学的原则进入了国际肿瘤学界公认的标准治疗方案和规范。更多、更有希望的药物也在快马加鞭地研制和早期临床试验中。所有这些都使我们有理由相信,目前肿瘤的药物治疗正处于从单纯细胞毒性攻击到分子靶向性调节的过度时期,应是前程无量。

为达到这一目的,我们需更多地了解靶向药物极其治疗的分子生物学基础;了解大多数实体肿瘤都有多靶点、多环节调控过程的特点;了解目前的转化性研究还远远未能解释所发生的一切临床现象;了解各个民族、性别,各种环境、条件都可能对治疗有不同的反应…。希望不久的将来,随着对人类

基因组学中功能性基因组和支配肿瘤的基因组的深入了解并结合高新技术如高通量药物筛选等手段的有效运用,肿瘤的治疗必将跨入一个全新的时代。

参考文献

- 1 Half E, Broaddus R, Danenberg KD, et al. HER-2 receptor expression, localization, and activation in colorectal cancer cell lines and human tumors. *Int J Cancer*, 2004; 108: 540 ~ 548
- 2 Sekharam M, Zhao H, Sun M, et al. Insulin-like growth factor 1 receptor enhances invasion and induces resistance to apoptosis of colon cancer cells through the Akt/Bcl-x (L) pathway. *Cancer Res*, 2003; 63: 7708 ~ 7716
- 3 Chun YJ, Park S, Yang SA, et al. Activation of Fas receptor modulates cytochrome P450 3A4 expression in human colon carcinoma cells. *Toxicol Lett*, 2003; 146: 75 ~ 81
- 4 Ohana G, Bar-Yehuda S, Arich A, et al. Inhibition of primary colon carcinoma growth and liver metastasis by the A3 adenosine receptor agonist CF101. *Br J Cancer*, 2003; 20; 89: 1552 ~ 1558
- 5 Hainsworth JD, Sosman JA, Spigel DR, et al. Phase II trial of bevacizumab and erlotinib in patients with metastatic renal carcinoma (RCC). *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2004; 22: 382s (abstr 4502)
- 6 Motzer RJ, Rini BI, Michaelson MD, et al. SUO 11248, a novel tyrosine kinase inhibitor, shows antitumor activity in second-line therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma; results of a phase 2 trial. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2004; 22: 382s (abstr 4500)
- 7 Drach J, Kaufmann H, Woehrer S, et al. Durable remissions after rituximab plus thalidomide for relapsed/refractory mantle cell lymphoma. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2004; 22: 578s (abstr 6583)

抗肿瘤新生血管靶向治疗进展

罗荣城 王晓光

南方医科大学南方医院肿瘤中心 广州 510515

肿瘤的生长和存活依赖于生成的血管为它所提供的氧气和营养物质,没有血管的生成,肿瘤最大直径也只能长至1mm~2mm大小。1971年,Folkman等提出可通过阻断肿瘤血管的生成来抑制肿瘤的生长,防止肿瘤的转移。

肿瘤新生血管的形成受血管生成调节因子的相互作用,这些调节因子主要由肿瘤细胞分泌,但某些正常细胞如血管内皮细胞也能分泌调节因子,共同影响肿瘤新生血管的形成。这些调节因子大致可以分为两类:①血管生成的促进因子:如血管生成素(Angiogenin)、内皮生长因子(EGFs)、成纤维细胞生长因子(aFGF和bFGF)、血管内皮生长因子(VEGF)和肿瘤坏死因子(TNF)等;②血管生成的抑制因子:如血管抑素、内皮抑素、干扰素(IFN)、金属蛋白酶组织抑制剂(TIMP)和纤溶酶原激活物抑制剂(PAI)等。在正常情况下,体内这两种调节因子处于平衡状态,一旦这种平衡被打破,促进血管生成的调节因子占优势,就启动了新生血管的生成。这就是“血管生成开关学说”。

正常情况下,内皮细胞处于一种静止状态,细胞倍增时间可长达7年。但在恶性肿瘤状态,内皮细胞生长明显加速,倍增时间仅7~10天。当实体肿瘤直径长至1mm~2mm时,就会启动“血管生成开关”,促进新

的血管生成,以保证肿瘤生长的血供需要。这些新的肿瘤血管不仅生长率与正常血管不同,而且它们的结构与正常血管完全不同。肿瘤血管常缺乏平滑肌,基底膜上有不规则漏孔,此种漏孔有助于肿瘤细胞进入血液循环,增加远处转移的潜能。

基于肿瘤血管生成机理,抑制肿瘤血管生成的策略包括:①利用小分子药物和内源性血管生成抑制因子直接抑制血管内皮细胞增殖、迁移,抑制细胞外基质形成,诱导血管内皮细胞凋亡;②利用中和抗体、可溶性受体、受体拮抗剂阻断血管生成因子传递;③利用反义核酸或生物因子抑制血管生成促进因子表达。到目前为止,有20多种血管生成抑制剂进入到临床试验。

一、内皮细胞增殖与肿瘤血管生成抑制剂(tumor angiogenesis inhibitor, TAI)

(一)沙利度胺(Thalidomide,反应停)

沙利度胺具有免疫调节剂及抗血管生成作用,并能抑制肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的产生。在一项Ⅱ期临床试验中,12例激素耐药的前列腺癌病人接受了沙利度胺的治疗,4例中出现PSA水平明显下降,1例AIDS引起的Kaposi肉瘤病人肿瘤出现明显消退,同时病人外周血中病毒DNA消失。沙利度胺与卡铂/紫杉醇合用于晚期非小细

胞肺癌(NSCLC)的Ⅲ期临床试验正在进行中,其主要毒性为嗜睡和轻微神经症状。对小细胞肺癌(SCLC)的Ⅱ期试验结果显示,卡铂加VP16和沙利度胺临床耐受良好,目前正在进行Ⅲ期随机双盲对照试验治疗SCLC,以评价反应停联合VP16、DDP的疗效,其结果有待发表。澳大利亚已同意沙利度胺在本国上市治疗复发性和顽固性的多发性骨髓瘤。沙利度胺药物制造商正申请该药在欧盟上市。

(二) TNP-470 (AGM-1470)

TNP-470可抑制内皮细胞增殖、迁移,具有抗血管生成活性。在Ⅰ期临床试验中,TNP-470使1例头颈部鳞癌病人的肺转移灶完全消退(CR),停药8月无复发,3例病情稳定,14例进展。主要毒副反应为疲劳和恶心,剂量限制性毒性为神经综合征。Ⅱ期临床试验涉及乳腺癌、宫颈癌、神经母细胞瘤、胰腺癌、肾细胞癌等,其中1例晚期宫颈鳞癌病人完全缓解。一项TNP-470与放疗、5-Fu合用治疗无法切除的胰腺癌的Ⅲ期临床试验正在进行中。

(三) 血管抑素(angiotatin)

血管抑素并非由肿瘤本身产生,而是肿瘤产生或活化某些蛋白酶,使纤溶酶原分解而成。大量实验结果表明血管抑素具有抗肿瘤血管生成作用,血管抑素的应用研究目前在大多数国家尚处于试验阶段。

(四) 内皮抑素(endostatin)

内皮抑素可使肿瘤血管减少且抑制转移癌灶的发生,对正常细胞无毒性且不产生耐药性,其抑制活性随剂量的增大而增强。EntreMed公司进行的重组人血管内皮抑素的Ⅰ期临床试验,结果:1例患者达到部分缓解(PR),20%的患者达到轻度缓解(MR),30%的患者病情稳定(SD),有的患者稳定

时间可长达1年之久。临床试验结果证明,15mg/m²~600mg/m²的重组人内皮抑素临床耐受性良好。

我国首家开发内皮抑素的厂家是山东麦得津生物工程股份有限公司。他们从1998年开始进行重组人血管内皮抑素(endostatin, YH-16)的研究。YH-16与美国EntreMed公司研发的产品有所不同:EntreMed公司采用的是酵母菌作为表达载体,而YH-16则是大肠杆菌,并对蛋白质的结构做了一些有意义的修饰。该产品于2001年7月通过国家药品监督管理局(FDA)的审批,开始进入临床试验研究。由中国医学科学院肿瘤医院从2001年8月开始对该药进行了Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ期临床试验。Ⅰ期临床试验结果表明,YH-16注射液单次静脉滴注30mg/m²~210mg/m²、以及连续28天静脉滴注7.5mg/m²~30mg/m²,均没有产生明显的毒副反应。经放、化疗治疗无效的10名晚期肿瘤患者经过1个疗程28天的治疗,病情稳定、生活质量有明显提高的占大多数。其中1例恶性黑色素瘤并发全身多发骨转移的患者,在治疗两个疗程后其骨扫描显示原病灶有显著改善,肿瘤也明显缩小,停药后未经任何治疗病情稳定至今已达6个月,安全可靠。Ⅱ期临床研究采用NP方案(NVB+DDP)+YH-16的生物化疗方案治疗9例晚期NSCLC,选用同期进行NP方案治疗的9例病人作为对照组,进行2~3周期治疗。结果:NP+YH-16组临床受益率(CR+PR+MR+SD)为100%,NP组为44.4%,两组疗效比较有统计学差异。而NP+YH-16组与NP组的不良事件发生率比较无明显差异。新近完成的Ⅲ期临床试验初步结果表明YH-16能有效提高临床疗效和延长病人的生存期。