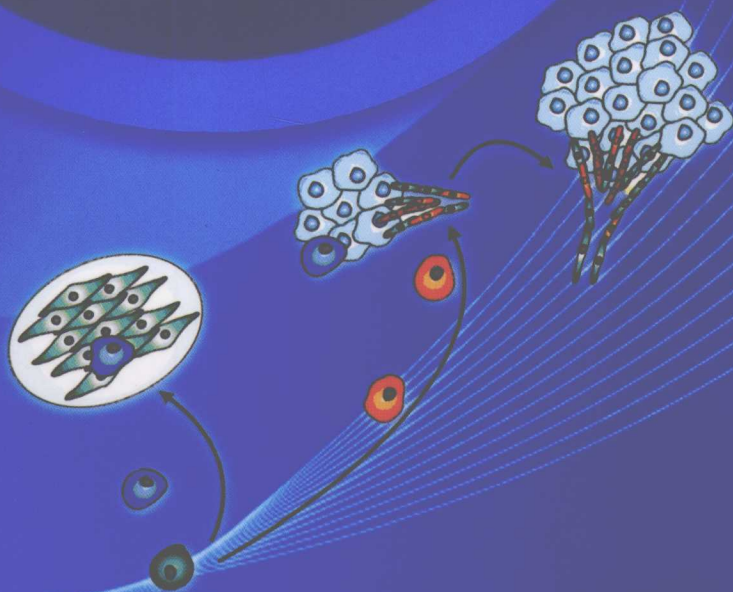


TARGETED
THERAPY FOR CANCER

陈焕朝 主编

癌症的 靶向治疗

TARGETED THERAPY FOR CANCER



湖北长江出版集团
湖北科学技术出版社

癌症的 靶向治疗

湖北长江出版集团
湖北科学技术出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

癌症的靶向治疗/陈焕朝主编. —武汉: 湖北科学技术出版社, 2009. 11
ISBN 978-7-5352-4322-5

I. 癌… II. 陈… III. 癌—治疗 IV.R730.5

中国版本图书馆CIP数据核字 (2009) 第077905号

策 划: 刘健飞 武又文
责任编辑: 武又文 黄主梅

责任校对: 邓 冰
封面设计: 戴 旻

出版发行: 湖北科学技术出版社

电话: 027-87679468

地 址: 武汉市雄楚大街268号(湖北出版文化城B座12-13层)

邮编: 430070

网 址: <http://www.hbstp.com.cn>

印 刷: 武汉中远印务有限公司

邮编: 430034

787×1092 1/16

17.5印张

440千字

2009年11月第1版

2009年11月第1次印刷

定价: 49.00元

本书如有印装质量问题 可找本社市场部更换

《癌症的靶向治疗》编委会名单

主 编 陈焕朝

副主编 胡 胜 于 丁 臧爱华 冯觉平

编 委 (按姓氏笔画排列)

王兆华 王远惠 甘 宁 许 娟

李广灿 吴月兵 吴新红 何 度

张克亮 欧武陵 胡艳萍 胡德胜

柯玉华 郭有全 陶卫平 龚益平

崔艳芳 谢 涛 魏少忠

序

癌症已经成为威胁人类健康的重大疾病之一。据统计,2002年我国癌症新发病例220万,死亡病例160万,且近年来仍呈不断上升趋势。2008年卫生部发布的第三次全国死因调查数据显示,恶性肿瘤已成为城市人口的首位死因。如何利用各项前沿技术来有效医治癌症是现代医学科学研究的重要课题。

手术、放疗和化疗作为传统的肿瘤治疗模式仍是目前肿瘤治疗的主要手段。虽然对肿瘤病变机制的认识已经有几个世纪了,然而进入20世纪80年代以后,随着现代分子医学的发展,对肿瘤生成、发展过程中的受体、基因和信号转导中的分子活动事件有了比较深入的了解,在此基础上发展的靶向治疗已成为当前肿瘤临床研究最活跃的领域之一。其特点是使药物治疗靶向作用于肿瘤组织、肿瘤细胞甚至肿瘤基因,选择性地杀灭肿瘤细胞,具有较低的不良反应用和良好的疗效,在延长患者生存期的同时明显提高了生活质量。目前,已经有单克隆抗体治疗、基因与病毒治疗、细胞载体的靶向治疗和新生血管移植等多个靶向治疗方法问世,在一定程度上代表着肿瘤治疗的未来发展趋势。

《癌症的靶向治疗》由湖北省肿瘤医院长期从事肿瘤内科治疗的专家经过通力协作,精心编撰而成。该书系统阐述了各种常见类型癌症的靶向治疗的具体研究进展,靶向治疗的副作用及其机理,靶向治疗疗效判断和耐药的分子基础,不同类别靶向治疗药物的比较。内容不仅涵盖了靶向治疗的临床试验结果,也涵盖了基础研究进展。不仅总结了靶向治疗的疗效,也综合评估这种新兴治疗的副作用,以及药物本身给患者乃至国家在经济承担能力方面的影响。

可以说,提高我们对靶向治疗的认识,深入研究癌症机理,不断探索癌症治疗新方法是作者写作的最终目的。相信该书将对活跃在临床一线的肿瘤学者具有重要的参考价值。

中国工程院院士

天津医科大学校长、天津医科大学附属肿瘤医院院长
中国抗癌协会理事长、中华医学会肿瘤学分会主任委员

郝希山

2009年5月

目 录

第1章	概述	(1)
第2章	癌症内科治疗的历史与未来	(4)
第3章	癌症的靶向治疗	(15)
第4章	癌症靶向治疗中的个体化分子医学	(27)
第5章	软组织肉瘤的靶向治疗	(36)
第6章	非小细胞肺癌的靶向治疗	(44)
第7章	乳腺癌的靶向治疗	(63)
第8章	头颈部癌的靶向治疗	(83)
第9章	食管癌的靶向治疗	(95)
第10章	肝细胞肝癌的靶向治疗	(103)
第11章	胰腺癌的靶向治疗	(119)
第12章	非霍奇金淋巴瘤的靶向治疗	(133)
第13章	肾细胞癌的靶向治疗	(146)
第14章	恶性胶质细胞瘤的靶向治疗	(156)
第15章	结直肠癌的靶向治疗	(166)
第16章	卵巢癌的靶向治疗	(179)
第17章	癌症分子靶向药物的胃肠道和肝脏副作用	(192)
第18章	酪氨酸激酶抑制剂的心血管毒性	(202)
第19章	血管生成抑制剂毒性的分子机制	(215)
第20章	抗 VEGF 靶向治疗的机制	(227)
第21章	抗血管治疗耐药的机制	(239)
第22章	癌症治疗中小分子激酶抑制剂	(249)
第23章	抗癌抗体药物和小分子药物的比较	(261)

第 1 章

概 述

Review

靶向性治疗是指新一代的癌症治疗药物,可以抑制某个特异的分子目标(主要是某个蛋白),这些特异性蛋白被认为在肿瘤的发生和进展中具有重要作用。此治疗方法与传统依靠经验的细胞毒化疗不相同,在很多病例中已经取得戏剧性的治疗效果,而且副作用可以耐受,目前已成为国内外基础和临床肿瘤学家关注的焦点。

一、选择合适的患者进行治疗

当前的靶向性治疗仅部分需要对患者进行选择,如 Trastuzumab 用于 ERBB2(HER-2)高表达,Rituximab 用于 CD20 阳性的患者。选择合适的患者人群是癌症治疗的关键。不仅能避免非药物因素导致的阴性或过弱的临床治疗效果,并且减少了昂贵而不必要的试验费用,限制患者暴露于药物副作用中。

二、选择合适的时间进行治疗

癌症是基因发生异常的疾病,但这些改变不是一蹴而就的,而是一个随时间延长的逐步积累过程。所以一个重要的相关问题是,在肿瘤发展过程中,直接作用于激酶的靶向药物最可能什么时候发挥作用。目前认为 Imatinib 在 CML 的充分恶性之前的慢性期最有效。

近来研究发现,乳腺癌患者的循环癌症细胞中 ERBB2 表达状态随着时间而发生改变。对于靶向治疗的疗程和维持治疗的问题,也正在进行探讨。很多靶向治疗药物是一直使用到病情出现进展(如 Erlotinib 和 Gefitinib),而单克隆抗体药物则是或与化疗同步(Rituximab),或治疗一定的时间(Trastuzumab,目前治疗 1 年)。

三、选择合适的靶分子进行治疗

调节肿瘤增殖的各种癌基因和肿瘤抑制基因具有庞大的数目,但适合于靶向性治疗的分子有限,主要有 EGFR, VEGF, ERBB2 和血小板源生长因子 α 。

EGFR 抑制剂目前已经开发了几种选择性靶向药物,在临床上取得新进展的有单克隆抗

体 Cetuximab, 治疗转移性结直肠癌。EGFR 可逆的小分子抑制剂 Gefitinib 和 Erlotinib 用于 NSCLC 的治疗。Trastuzumab 单独或与化疗药物联合, 治疗 ERBB2 过表达(强阳性)的乳腺癌患者。

Bevacizumab 是人源化的单克隆抗体, 可以与所有 VEGF-A 异构体结合, 在结直肠癌、NSCLC 和肾癌中, Bevacizumab 与标准治疗联合可以延长生存时间。

四、选择特异性通路进行治疗

近年来, 在癌症治疗方面, 直接靶向性作用于参与癌症发生和进展的某个基因的治疗已经取得成功。但是, 通过抑制信号通路中所有组成分子的治疗方法, 也许更加能够显示优势。

RAS/Raf/MEK(mitogen-activated protein kinase)通路可作为治疗的靶点。如法呢基(Farnesyl)转移酶抑制剂, 可以阻断 RAS 翻译后的修饰, 抑制下游信号分子(如 Raf, mitogen-activated protein kinase 1 和细胞外信号调节激酶)。

第 2 个例子是 PI3K/Akt/PTEN 通路。Sorafenib(索拉非尼)是一种新型信号转导抑制剂, 阻断 Raf/MEK/ERK 信号通路和 VEGFR, PDGFR, 达到抑制肿瘤细胞增殖的目的。

五、选择多个靶点进行治疗

任何抗癌药物对肿瘤细胞均会产生选择压力, 导致极少数细胞能够依赖其他癌基因生存和增殖。在 Imatinib 治疗过程中, 会出现耐药的 BCR-ABL 等位基因的细胞克隆。因此, 为了解决治疗的选择压力作用下出现的激酶基因突变/耐药, 提出了一个新的理论——同一时间对肿瘤细胞进行多个关键激酶的联合打击, 不仅可增加治疗效果, 而且可以减少耐药形成的危险性。

六、选择癌症干细胞进行治疗

越来越多的证据提示肿瘤起源于少数干细胞样细胞, 具有可以获得自我更新能力, 所以, 靶向性治疗的目标之一是根除癌症干细胞。

癌症干细胞比分化癌症细胞高表达药物抵抗蛋白, 对化疗更具抵抗性。近来的研究发现, 癌症干细胞参与肿瘤血管的形成, 如胶质母细胞瘤的癌症干细胞 VEGF 的表达更多。体内研究发现, Bevacizumab 可以阻断癌症干细胞起源肿瘤的生长、血管形成和出血, 而对非癌症干细胞起源的肿瘤无影响。然而, 即使这些抑制剂具有相对的干细胞特异性, 临床反应的显现速度也可能较慢。另一个考虑是安全性, 如正常干细胞功能的丢失。

七、选择微环境为治疗靶点

几乎所有肿瘤的生长和扩散均需要微环境的支持, 而且针对肿瘤本身的治疗具有较大的抵抗性。因此, 使用靶向性对抗微环境可以达到治疗肿瘤的目的。

近年来对微环境中肿瘤-基质的研究进展, 发现了两者间的复杂相互作用, 扩展了简单的血管形成方面的概念。基质不仅是支持肿瘤细胞的自主性生长, 而且在肿瘤的发生和进展中发挥重要作用。肿瘤基质包括间质成纤维细胞和大量不同的炎症细胞, 能够明显地调节肿瘤细胞的生长。这些基质因子中, 研究得最多的是转化生长因子(TGF- β)。

八、选择合适的技术进行治疗

随着克隆和测序技术的出现,迅速发现真核细胞生物存在一个蛋白激酶系统的大家族,已经发现了 518 个人类激酶基因(也被称为激酶基因组, Kinome)。面对 Kinome 包含的庞大数目,使用单克隆抗体、反义或寡核苷酸技术对蛋白激酶及其基因进行一个或几个靶点的治疗性修饰似乎效率有限。但是 RNA 干扰技术具有诸多优势,例如,同抗体相比,其可以适合几乎任何一种靶向性治疗,包括细胞内因子,甚至翻译因子,以及具有选择性更好的特点。这种治疗方法可能会有更好的应用前景。

九、靶向性治疗与联合治疗

虽然上述讨论提出了一些新的令人兴奋的癌症治疗和/或预防靶点,但传统的化疗和放射治疗仍是手术不能治愈的癌症患者的主要治疗手段。因此,目前有部分临床实验将靶向性治疗与传统治疗联合。靶向治疗与化疗的联合已经取得了明显的进展,如美国 FDA 在 2004 年 2 月批准 Cetuximab 与伊立替康联合作为伊立替康耐药的结直肠癌治疗。另一个合适的方法是与局部放射治疗联合。在临床上,头颈部鳞癌的单用放疗与西妥昔单抗加放疗比较,后者的生存时间明显延长。

十、治疗费用

大多数癌症靶向治疗的药物可以使患者获得 6 ~ 12 个月的生存时间,有的可能更长。但随着这些药物的广泛使用和长期使用,经济问题不得不考虑,尤其是发展中国家,因为足够疗程的药物一般为 10 000 ~ 100 000 美元。因此很多国家的政府和卫生管理机构不得不进行确实的评估,以分析患者的临床获益与治疗费用的关系。

十一、治疗的副作用

小分子酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI), Imatinib 已经使慢性髓细胞白血病(chronic myeloid leukaemia, CML)生存时间明显延长。因此,根据治疗慢性粒细胞白血病和其他血液恶性疾病的成功经验,目前已经逐步认为癌症是可以治疗的。即使不能治愈,也会同其他慢性疾病一样得到控制。因此,对患者合并疾病的预防和治疗比恶性疾病本身可能更关键,如心血管副作用。

十二、靶向治疗的耐药机制

耐药的机制很多,包括靶分子的突变和扩增,药物转运分子的过表达,或者细胞死亡通路的突变。无论有多好的设计和靶点,始终会出现对单个药物的耐药。正如前面提到的,即使最成功的靶向治疗药物, Imatinib 也不能消除所有的恶性克隆(耐药的白细胞)。因此,联合治疗对消除和治愈肿瘤是至关重要的。而且临床试验已经证实,靶分子间可能存在协同作用,尤其是单克隆抗体与传统化疗药物之间。

第 2 章

癌症内科治疗的历史与未来

The history and future of chemotherapies for cancer

在医学领域面临的众多挑战中,没有一个像癌症治疗一样,一开始就充满各种争论,而且在发展过程中更依赖经验,付出更艰辛的努力。虽然对肿瘤病变机制的认识已经有几个世纪了,但是直到 20 世纪晚期,由于现代分子医学的出现,才对肿瘤发生和进展的生物学行为有了较为深入的了解。20 世纪 50 年代前,癌症的治疗主要集中于外科领域。1960 年后,随着直线加速器的出现,放射治疗才逐渐成为控制肿瘤局部病变的有效工具。然而,如外科手术一样,放疗并不能根除转移的癌症。对大多数患者而言,有效的治疗需要达到每一个器官。因此,药物、生物分子和免疫调节治疗成为目前治疗癌症的关注焦点。从 60 年前发现氮芥的第一次实验开始(图 2-1),目前各制药机构正致力开发作用于癌症特异性相关靶点的药物。来自多个学科的研究者正在通力协作,以寻找更有效的抗癌药物。随着时光的流逝,从依据经验开发药物开始,目前已经逐渐发展到依赖对癌症生物学的深入理解来开发抗癌药物。

一、二战后的最初药物开发时期(1940—1950)

现代化疗时代的开始,可以直接追溯到氮芥(Nitrogen mustard)的发现,氮芥是第一个可以有效治疗癌症的药物。1942 年,Louis Goodman 和 Alfred Gilman 等被美国国防部招募,以研究在化学战中使用过的毒物的潜在临床治疗价值。1942 年 5 月,Goodman 和 Gilman(2 位耶鲁大学医学院的药理学家)说服他们的同事 Gustav Lindskog(一个胸外科专家),使用氮芥治疗非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma,NHL)。因为他们认为此药物可以破坏淋巴瘤,依据是第一次世界大战中死于硫芥子气士兵的尸检发现,这些遇害者具有极度的淋巴结发育不全和骨髓抑制。因此有理由推测,类似药物可使淋巴系统肿瘤消退。Goodman 和 Gilman 首先在移植了淋巴瘤的小鼠上进行实验。当发现肿瘤体积明显退缩后,他们说服 Lindskog 注射氮芥到晚期 NHL 患者的血液中。患者纵隔和外周的淋巴肿块出现了消退,然而,仅维持了几周疾病又出现了进展。但无论如何,发现了一个重要的治疗原则,即全身系统性给药可诱导肿瘤消退。

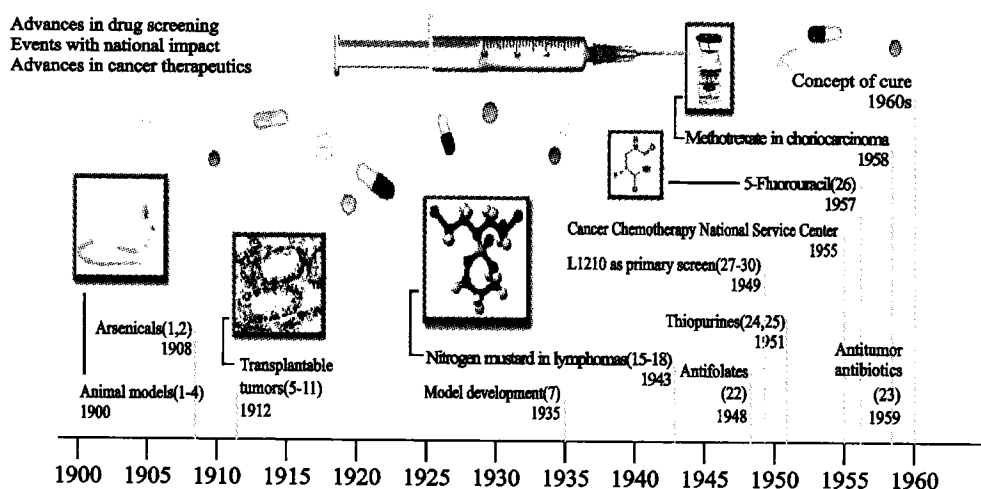


图 2-1 癌症化疗的发展初期

上述科学家接着进一步研究了芥子气相关化合物的分子作用机制,发现此药物可以形成一个烷化的中间体 ethyleneimmonium 环,与蛋白质或氨基酸的电子供体(donating)位点相互作用。后来又发现了一个治疗原则,即肿瘤可能比正常组织对某些毒素有更高的敏感性,虽然原因不十分清楚。通过后期的实验研究证实,通过与嘌呤碱基特异部位发生烷化反应,有些药物与 DNA 通过共价键结合,导致 DNA 双链交联并诱导凋亡。在随后的 20 年中,其他改进的烷化剂逐渐被开发出来,这些药物具有更稳定的化学性质,而且能口服。环磷酰胺、苯丁酸氮芥和其他药物目前成为治疗淋巴瘤、白血病和少数实体瘤化疗方案中的标准药物之一。不幸的是,Goodman 及其同事在最开始的实验中就已经注意到,肿瘤会很快对这些药物出现抵抗。

二、叶酸拮抗剂(antifolates)

第二类癌症治疗药物在第二次世界大战结束后被发现,当 Sydney Farber——哈佛医学院和波士顿儿童医院的病理学家(图 2-2),研究了叶酸对白血病患者中的作用。此维生素 1937 年由 Lucy Wills 发现,缺乏会导致巨幼红细胞贫血。而急性淋巴母细胞性白血病(acute lymphoblastic leukaemia, ALL)儿童摄入此维生素会导致癌症细胞增殖。医学化学家 Farber 与 Kiltz 等合成了叶酸类似物——氨基蝶呤以及随后的甲氨蝶呤。在 20 世纪 40 年代后期, Farber 将甲氨蝶呤用于治疗急性淋巴母细胞白血病儿童。通过阻断叶酸必需酶的作用途径,甲氨蝶呤成为首次成功使 ALL 消退的药物。消退是简单的表面现象,但原理很明显——抗叶酸可以抑制恶性细胞的增殖,因此能够重新建立正常的骨髓功能。

作为单一药物,甲氨蝶呤的抗瘤谱包括大量的上皮性癌症,如乳腺、卵巢、膀胱和头颈部癌症。然而,在 2 个不常见的癌症中,却有最令人惊喜的发现。在 1958 年,也就是 Farber 发现抗叶酸药物后的 8 年, Roy Hertz 和 Min Chiu Li 在国立癌症研究所发现,甲氨蝶呤能够单独治愈恶性蜕膜瘤(choriocarcinoma),一种生殖细胞的恶性肿瘤,起源于胎盘的滋养层细胞,这是人类第一个可以被治愈的实体瘤。在 16 年后的 1974 年,甲氨蝶呤的有用性进一步被发现,当时

Emil Frei 及其同事发现,高剂量的甲氨蝶呤与亚叶酸联合可以预防骨肉瘤原发灶手术切除后的复发,同时建立了此疾病辅助化疗的原则。虽然此治疗存在明显的骨髓毒性,但毒性反应是可逆的,而且可以治愈癌症。

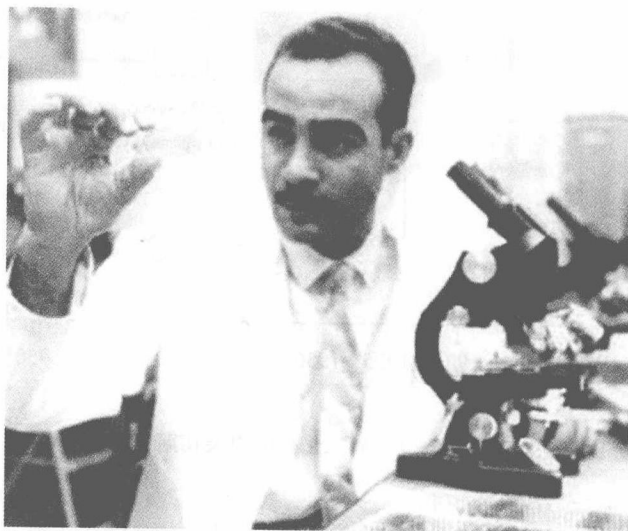


图 2-2 Sydney Farber 在显微镜前的工作

这类药物对癌症组织的选择性作用的机理,在当初实验室和临床试验中并没有被发现。Farber 与 Michael Osborn, Frank Huennekens 等花了 10 年后在 1958 年发现,叶酸拮抗剂可以特异性抑制二氢叶酸还原酶(dihydrofolate reductase, DHFR)。随后 Joseph Bertino, David Goldman, Robert Schimke 和 Bruce Chabner 进一步深入研究了甲氨蝶呤的机制,建立了当前癌症化疗的药理学原理的模型。甲氨蝶呤通过还原叶酸转运蛋白 1(reduced-folate transporter 1, RFT-1),依赖主动转运进入细胞,然后转化为细胞内长效的聚谷氨酸酯,与 DHFR 结合,抑制胸苷酸和嘌呤的合成,诱导凋亡。

细胞中 RFT-1 的突变、DHFR 的扩增或突变、聚谷氨酸酯的缺乏,这些异常中的任何一种一旦出现,均将导致药物抵抗。同样,凋亡通路的缺陷也会导致治疗作用下降。甲氨蝶呤也是第一个用于日常药理学分析的药物,以检测药物的清除过程以及筛选具有严重毒性的患者。甲氨蝶呤目前仍然是治疗 ALL,以及某些类型的淋巴瘤、骨肉瘤和绒毛膜癌的主要药物。对探索其他药物的耐药机制而言,来源于甲氨蝶呤的经验和教训已经提供了一个有价值的研究模型。

三、现代化疗的开始

在 George Hitchings 和 Gertrude Elion 等的努力下,其他抗白血病药物(嘌呤类似物,6-mercaptopurine, 6-MP)在 20 世纪 50 年代早期进入临床试验。在合成 6-MP 过程中,Elion 等发现,细胞所需要化合物的小改变会抑制肿瘤细胞的生长,其机制是通过体内抑制 RNA 和 DNA 合成的早期过程。随后, Eli Lilly 天然物质研究组(natural products group)发现,长春碱(Vinca alkaloid,最初是作为抗糖尿病药物开发的)可以抑制肿瘤细胞增殖。后来发现长春碱是通过抑

制微管的聚合,抑制细胞分裂而发挥抗肿瘤活性的。最后,James Holland, Freireich 和 Frei 在 1965 年发明了 POMP(甲氨蝶呤抗叶酸, Vincristine 长春新碱, 6-MP 和强的松)方案,可以诱导儿童 ALL 达到长期缓解。与抗生素治疗结核病和亚急性细菌性心内膜炎的方法类似,联合每个作用位点不同的药物,可以产生最佳的治疗效果,同时克服抗肿瘤药物的耐药。从 20 世纪 70 年代到目前,美国田纳西州孟菲斯 St. Jude 儿童研究医院,在 Pinkel, Simone 等的努力下,发展和优化了 ALL 的治疗方法。

四、国家治疗研究机构

ALL 的成功治疗促使美国国会立法,1955 年 NCI 成立了国家癌症化疗服务中心(National Cancer Chemotherapy Service Center, NCCSC),这是第一个促进癌症药物开发的联邦机构,因为当时大多数制药公司对癌症药物的开发并不是很感兴趣,因此 NCCSC 建立了候选药物的开发、改进和毒性检测,以及临床评估所需的一整套必需的方法。NCCSC 新补充的内容包括 P388 和 L1210 淋巴样白血病细胞系,大量能够移植的实体瘤以及癌症动物模型的建立。最后, NCCSC 的临床计划被重新修改成癌症治疗评估计划(Cancer Therapy Evaluation Program, 这在癌症药物开发中具有关键作用)和治疗开发计划(Developmental Therapeutics Program, 临床前的工作)。而且, NCI 的 Paul Carbone 和 Marvin Zelen 建立了一个广泛基础的研究协作组,对大量常见肿瘤进行试验。

在 20 世纪 60 年代,美国南部研究所的 Schabel 和 Skipper 通过重要的试验,完善了 NCI 的工作,建立了一个分析肿瘤生长的动力学,以及体内定量分析细胞毒性的理论框架。他们发现,每个剂量的抗癌药物杀死一部分癌症细胞,而且,依据药物不同,细胞杀灭作用与细胞周期不同阶段时的药物暴露有关。DNA 合成的抑制,如 Cytosine arabinoside 和 Methotrexate,对迅速分化的细胞最有效。而破坏 DNA 的药物,如烷化剂,在细胞周期的各个阶段均有杀灭作用。这些研究也提示,剂量与细胞毒直接相关,联合治疗可以克服耐药。最后, Schabel 和 Skipper 首次提出,高剂量化疗可以治愈耐药的肿瘤,因此可能直接促使目前使用高剂量化疗,随后自体骨髓移植的治疗方案,以治疗白血病和淋巴瘤。

五、联合化疗

临床上,联合化疗最开始由 Holland(图 2-3), Frei 和 Freireich 应用于治疗儿童 ALL。后来, NCI 的 Vincent De Vita, George Canellos 等于 1963 年发展用于治疗淋巴瘤(图 2-4),最后在 20 世纪 60 年代后期,氮芥、长春新碱、甲基苄胍和强的松——MOPP 方案用于治疗霍奇金淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)和 NHL 患者。耶鲁大学的 Joseph Bertino 等后来成功地用于治疗弥漫大 B 细胞淋巴瘤。正如动物模型的研究一样,药物在肿瘤体积很小时效果更好,联合治疗也一样。即使轻度有效的药物,如 DNA 合成抑制剂 5-FU,当用于治疗结肠癌患者时也能延长生存时间。同样 Bernard Fisher(National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project, 1967—1994 的主席)和 Gianni Bonadonna 等里程碑式的试验发现,乳腺癌完全切除后的辅助化疗可以提高生存期,尤其是对淋巴结可能转移的患者。一般来讲,对于转移癌和手术后有复发高风险的患者,联合化疗比单独化疗更有效。



图 2-3 James Holland 儿童白血病研究的先驱

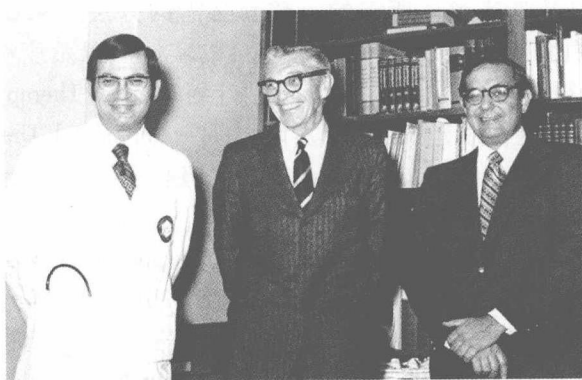


图 2-4 Vincent De Vita, George Canellos 及其同事

六、天然药物的试验

1956 年, C. Gordon Zubrod (曾经为 Aberdeen, Maryland 的美军发现了抗癌药物) 担任了 NCI 癌症治疗部门的领导, 在试验和临床水平指导新药开发。在 NCCSC 成立后的 20 年里, 一个大型临床试验协作网络由 NCI 组建以检测抗癌药物, 首先在儿童 ALL, 后来在成人实体瘤中进行。Zubrod 对天然药物特别感兴趣, 而且建立了收集植物和海洋资源的庞大计划 (具有争议), 导致 1964 年发现了 Taxanes (紫杉类药物), 1966 年发现了喜树碱 (Camptothecin)。

上述 2 类药物由三角研究所 (Research Triangle Institute) 的 Monroe 提取和分析, 在开发过程中遇到了相当多的困难。Paclitaxel (紫杉醇, Taxol) 是通过促进微管聚集抗有丝分裂的药物, 难以合成, 且仅能从太平洋紫杉树皮中提取, 因此导致 NCI 进入昂贵的商业领域, 以从公共土地上收集大量的紫杉树。而且, 此药物的可溶性相当差, 必须形成脂质悬浮液, 因此一些患者使用或会出现超敏反应。经过实体瘤 4 年的临床试验, 1987 年 (最初发现 23 年后) 发现其治疗卵巢癌相当有效。虽然没有专利形成, 但 NCI 1991 年签署了协作研究和开发协议, 同意仅与 Bristol Myers Squibb (百时美施贵宝公司) 分享临床研究和生产资料。随后, Taxol 成为 BMS 第一个每年销售几十亿美元的药物, 政府的发现被商业开发, 而且要求价格控制, 引起国会激烈的争论。

另一个从试验开始就困难重重的药物是喜树碱(Camptothecin)。喜树碱来源于一种中国的观赏树木,抑制拓扑异构酶 I (诱导 DNA 的解聚和链的延伸)。尽管在临床前的研究发现了明显的希望,但早期临床试验发现此药基本没有抗肿瘤活性,而且对肾脏有毒性。在体内没有疗效的原因是其内酯环在中性 pH 条件下不稳定。当其进入酸性的尿液后,重新形成了具有活性的分子,导致肾小管损伤。直到 1996 年,稳定的喜树碱类似物伊立替康(Irinotecan)最终被 FDA 批准用于治疗结肠癌,后来此药物也被用于治疗肺癌和卵巢癌。

七、NCI 在药物开发上的成功

在 20 世纪 70—80 年代,NCI 及其他的研究机构(美国和美国外的),一直致力于抗癌药物的开发,少数有制药公司人员的参与。癌症药物开发也获得了一个名声——高风险和无疗效。1970—1990 年,基本不到 10% 的抗癌药物获得 FDA 的批准进入临床试验,而且发现动物模型预计临床疗效基本不可靠。

然而,也有成功的例子,如顺铂,由美国密歇根州立大学的 Barnett Rosenberg 发现,在睾丸癌中具有治疗作用。随后,英国癌症研究所的 Eve Wiltshaw, Hillary Calvert 等进一步研究了铂类药物的作用,发现卡铂具有广谱的抗肿瘤活性而肾脏毒性更小。由 John Montgomery 领导的 NCI 的另一个研究组(位于 Southern Research Institute),发现了亚硝基脲,在鸟嘌呤的 O⁶ 位置可以烷化和交联 DNA。此药在治疗恶性胶质瘤中具有轻度疗效。Montgomery 的研究组也发现了氟达拉滨(Fludarabine),一种嘌呤类似物,是慢性淋巴细胞白血病的主要治疗药物。在 1970—1990 年间,也发现了其他的有效分子,如蒽环类药物和 Epipodophyllotoxin,具有抑制拓扑异构酶 II (DNA 复制、翻译和修复的关键酶)的作用。此外,有几个药物在开发时是抗肿瘤药物,最后用于治疗非肿瘤疾病,如甲氨蝶呤治疗风湿性关节炎,CTX(环磷酰胺)治疗 Wegener's 肉芽肿病,核酸抑制剂治疗 HIV/AIDS。

在抗癌药物的临床开发过程中,研究者反复遇到的主要问题是药物急性和长期的毒副作用,可以影响身体的每个器官。肿瘤学家接受这些药物,是以癌症的控制为目的的。NCI 的 Freireich 等通过血小板的输注,强化使用抗生素治疗中性粒细胞减少,以及后来发现的各种生长因子,如 GCSF 和 GM-CSF(粒细胞集落因子 granulocyte colony-stimulating factor 和粒细胞-单核细胞集落因子 granulocyte-monocyte colony-stimulating factor),可以使骨髓迅速恢复,致死性的骨髓抑制已经得到明显改善。尽管有这些支持方法,药物潜在的毒性,如导致白血病,以及对肺、心脏和生殖器官的长期影响,仍然是不可逾越的障碍,而且对于原发肿瘤可以治愈的患者越来越重要。

八、需要改变策略

在 20 世纪 80 年代早期,癌症化疗的进展看上去较慢,每个小的成功需要长期的试验,但对于实体瘤仅仅取得微小的获益。而且,使用小鼠的白血病和实体瘤模型进行药物筛选试验,难以预计临床结果。1985 年,NCI 已经形成了单一的药物开发小组,如,抗代谢药物、烷化剂、抗有丝分裂和拓扑异构酶抑制剂。上述药物的类似分子被证明有一定的抗肿瘤效果,给患者、临床医生带来了一定希望,促进对新型药物开发的支持。对药物进行筛选的方法本身不会导致开创性的发现。现在有强烈的观点,全面否定在小鼠模型中筛选随机的化学和天然药物。

因此,NCI 的癌症治疗部门及其顾问,采用了基于人类 60 种癌症细胞系(几乎涵盖所有肿

瘤类型)的筛选方法。由于从植物和海洋资源中获得的化合物具有独特性质,而且已经从天然物质中获得了重要新药,药物开发的重点是在全世界范围内收集新的植物,获得其提取物,在人类肿瘤细胞系进行筛选。事后证明,这种筛选方法在发现新的抗癌药物中并不成功。虽然新使用的细胞系可以发现大量抗癌药物,但与原先的筛选相似,大多是抗有丝分裂和拓扑异构酶 I、II 的抑制剂。偶尔也可发现新的抗癌药物,如 Geldanomycin 抑制热休克蛋白 90(调节蛋白的降解),Flavopiridol 抑制细胞周期依赖激酶。Geldanomycin 类似物和第二代细胞周期抑制剂正在 NCI 进行临床试验,而且初步结果令人振奋。从人类细胞系筛选药物获得的最重要的发现可能不是药物本身,而是筛选药物的方法学,现在已经被制药企业广泛使用,如细胞生存能力的迅速颜色评估(MTT 法),能够识别治疗反应和耐药模式的信息学技术,以及高通量的自动筛选技术。

九、靶向治疗的进展

虽然细胞毒药物的开发在 1980 年度仍在广泛进行,但对细胞的分子和遗传生物学的进一步理解,发现了全新的细胞信号网络调节细胞的活性,即增殖和生存。目前发现,在癌症细胞中这些信号网络迅速发生了改变。由小生物技术公司带来的工业化变革开始了,研究者的目标是修复癌症细胞的分子缺陷,也就是靶向治疗时代的开始(图 2-5)。治疗靶点包括:生长因子、信号分子、细胞周期蛋白、凋亡调节分子和血管形成促进分子,以及其他的信号网络分子,对细胞的增殖和死亡进行系统控制。到 20 世纪 90 年代早期,靶向药物的开发从低预算、政府支持的研究向高支撑、几十亿美元的计划转变。

技术上的进步促进了新靶向药物的成功发现。组合化学技术(combinatorial chemistry)提供了成千上万个独特的分子,以筛选抑制剂。然后,高通量的筛选技术更优化了药物其他的特征,包括提高特异性和生物活性。将来抗癌药物的特征是:第一,在模型或人体内,代谢稳定、半衰期长,而且比细胞色素酶 P450 家族代谢要慢;第二,候选的分子应该是口服吸收好,与 20 世纪 70—80 年代发现的化疗药物明显不同。最后,在有效的生物剂量下,对骨髓和肠道上皮的毒性要小。

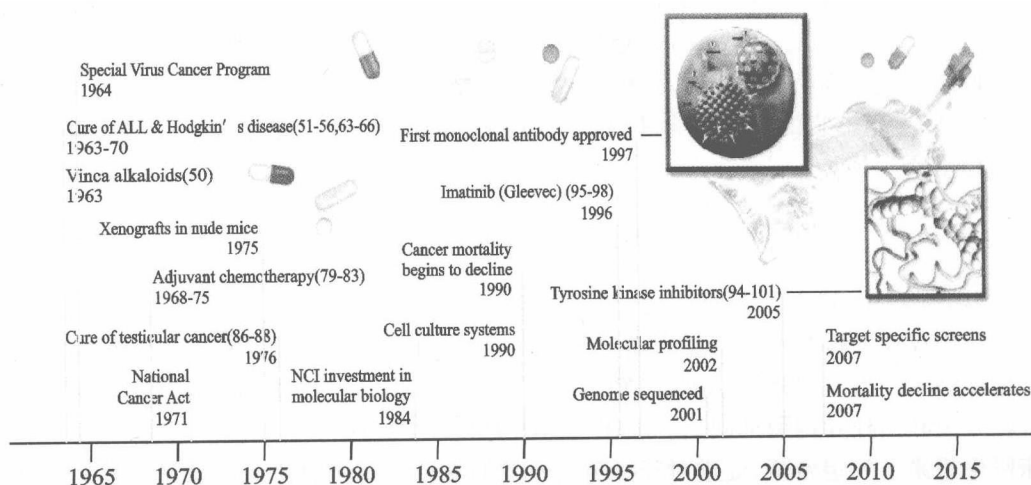


图 2-5 癌症化疗的发展后期

靶向药物的里程碑式的发现是 Imatinib mesylate (伊马替尼, 商品名格列卫, Glivec), 拥有理想靶向药物的所有特征, 结构相对简单。由诺和 (Novartis) 公司的化学家从天然物质中发现, 是 BCR-ABL (染色体的转位, 导致融合蛋白, 参与慢性髓性白血病的发生) 中度抑制剂。Imatinib 也会抑制 KIT 酪氨酸激酶和血小板源生长因子- β (Platelet derived growth factor receptor- β , PDGFR)。后者的作用已经分别被成功地开发, 用于治疗胃肠道间质细胞瘤以及高嗜曙红细胞综合征。Brian Druker 等发现, Imatinib 治疗慢性髓性白血病 (CML), 可以导致 90% 的患者出现完全血液学缓解, 而且一些患者恶性克隆的细胞遗传学证据也会消失。然而, 在大多数患者的细胞中, BCR-ABL 转位仍然可以被 PCR 方法检测到。在 CML 的急性白血病期, Imatinib 会诱导短暂的缓解, 治疗会导致耐药的细胞 (在 ABL 激酶的催化区域发生突变) 迅速生长。这些突变导致激酶与药物的结合下降, 但酶的催化活性不受影响。在一些慢性期 CML 患者, 耐药细胞存在于药物暴露之前, 与患者迅速发生的耐药相关。这些研究提示, 即使在治疗之前, 通过自身内在的突变, 癌症细胞含有大量耐药的亚克隆。

第二类药物 EGFR 抑制剂, 已经被 FDA 批准, 如 Gefitinib (Iressa), 可以竞争性抑制 EGFR 酪氨酸激酶 ATP 结合区域, 使 10% ~ 15% 的 NSCLC 患者出现部分缓解, 在大样本的随机试验中, 不会增加化疗药物的疗效。作用于 EGFR 细胞膜外区域的单克隆抗体, Cetuximab (爱必妥 Erbitux, 表 2-1), 2003 年被 FDA 批准, 与化疗联合治疗结肠癌。还不清楚以不同方式作用于相同受体的 2 个药物, 是否可以对相同的疾病产生治疗反应。随后, 在 Harvard 的研究者发现, EGFR 的分子变化、突变或缺失, 与肺癌的治疗反应相关, 增加 Gefitinib 的治疗效果。突变在美国的发生率为 10%, 而日本为 25% 以上, 因此后者对 Gefitinib 的反应率更高。大多数治疗有反应者是女性和不吸烟者, 而且肿瘤多含有支气管肺泡癌成分, 提示这些患者又是 NSCLC 中的一个不同亚类。很可能突变是导致这些患者癌症发生的原因, 导致肿瘤更依赖这些受体的激活。

发现上述预计疗效的突变是癌症药物开发中的重要事件。大多数药物, 包括目前使用的细胞毒药物和新型的靶向治疗药物, 反应率均相对较低。使用分子、基因组或蛋白组学检测, 以发现预计疗效的可靠生物标志, 是新药临床开发中的关键目标。否则, 我们只有继续对患者进行在经济上、科学上和伦理上不是最好的治疗方案, 获得有限的疗效。

除了上述成果, 靶向治疗也有挫折。Farnesyl transferase inhibitor (FTI) 在 20 世纪 90 年代进入临床试验, 但对实体瘤无明显治疗效果。有一些 FTI 仍然在临床进行抗急性髓性白血病和脊髓发育不良的试验。缺乏疗效的原因目前还不清楚。FTI 可以影响蛋白的 farnesylation, 但对 KRAS 转化细胞不会产生效果。KRAS 调节的另一个通路可能绕过了此阻断。

20 世纪 70 年代早期, Folkman 首次证实了血管形成在肿瘤增殖和转移中的关键作用。Folkman, Dvorak 等发现肿瘤分泌血管形成分子, 如 PDGF 和 VEGF, 刺激肿瘤周围出现新的血管, 为肿瘤提高营养, 导致肿瘤进一步生长。尽管抗血管形成多肽, Endostatin 临床试验失败, 但几个小分子药物 (SU-11248, Bayer 43-9006), 抑制 VEGF2 和 VEGF 抗体, Bevacizumab (Avastin) 在肾癌 (由于 VHL 基因的突变和丢失) 中具有明显的抗肿瘤效果。VHL 抑制 HIF-1 α 的功能, 后者在缺氧的刺激下诱导新血管的形成。Bevacizumab 也会增加细胞毒药物的治疗效果, 2004 年被 FDA 批准治疗结肠癌。Sunitinib (SU-11248) 是 KIT 抑制剂, 也用于治疗 GIST 和 Imatinib 耐药的患者。