

中国临床肿瘤学教育专辑

主编

秦叔逵

王健民

王杰军

(2001)



中国医药科技出版社

中国临床肿瘤学教育专辑(2001)

主编 秦叔逵 王健民 王杰军

中国医药科技出版社

内 容 提 要

本书由欧美和国内著名专家学者共同撰写完成,集中反映了当今临床肿瘤学领域诊断治疗和研究方面的最新进展,包括手术、放疗、化疗、生物治疗、中医药以及一些其他的新方法等多种综合手段,其手笔广大、权威实用,内容丰富、信息密集,值得有关医务工作者认真一读。

中国医药科技出版社 出版
(北京海淀区文慧园北路甲 22 号)
(邮政编码 100088)
(发行部电话 62271724 62215131)
北京金特印刷厂 印刷
全国各地新华书店 经销

*

开本 $787 \times 1092\text{mm}^{1/16}$ 印张 $23\frac{3}{4}$
字数 550 千字 印数 1-2500
2001 年 9 月第 1 版 2001 年 9 月第 1 次印刷

定价: 60.00 元

深圳海王医药集团有限公司

祝贺

CSCO 第五届年会成功召开!

主编：秦叔逵 王健民 王杰军

编委：(按姓氏拼音排序)

储大同	陈宝安	陈 虎	陈 强	侯 健
黄 渊	江健开	江泽飞	姜文奇	金懋林
廖美林	刘淑俊	李苏宜	林洪生	莫树锦
马 军	穆兰花	欧阳仁荣	秦叔逵	孙 燕
沈坤炜	沈 洁	宋恕平	宋献民	滕皋军
唐平章	王振义	王金万	王健民	王秀问
汪森明	魏于全	吴一龙	吴令英	吴君心
谢广茹	徐兵河	薛永权	殷慰伯	杨宇飞
于 丁	于世英	周清华	郑安理	张德超
张熙曾	张灿珍	张 琪	支修益	赵怡卓
Akihiro Shimosaka			Charles M. Balch	
David H. Johnson			Daul A. Bunn	
James Gajewski			Jaseph Bailes	
Larry Norton			Richard Pazdur	
Ulrich Gatzemeier			William M Mendenhall	

学术秘书：刘宝印 杨柳青 Kara Garten

前 言

迎着新世纪的曙光,中国抗癌协会临床肿瘤学协作中心(CSCO)第五届年会即将假座上海市光大国际会展中心召开。本届会议的教育专辑,即《中国临床肿瘤学教育专辑(2001年版)》现在正式出版发行。本届会议由CSCO、国家卫生部全国肿瘤防治研究办公室和美国临床肿瘤学会(ASCO)共同举办。出席会议的不仅有包括港、澳、台在内的全国临床肿瘤学界的众多学者,还有美国临床肿瘤学会(ASCO)派出以首席执行官和常务副主席 Charles M. Balch、现任主席 Larry Norton、前任主席 Joseph Bailes、候任主席 Paul Bunn、FDA 肿瘤部主席 Richard Pazdur、William Mendenhall 和 James Gajewski 教授等国际顶级专家组成的正式代表团,以及其他欧美、加拿大和日本等国著名教授,与会的临床肿瘤专科医师多达千人以上,将分别进行精彩的论文报告和学术交流;与会参展的团体会员和其他大公司将近 50 家。因此可以说,这是一次国内难得的高规格、高水平和高质量的临床肿瘤学国际盛会,其规模广大及深远意义必将引起国内、外临床肿瘤学工作者的高度重视和促进总结提高,尤其是加强 CSCO 和 ASCO 等国际间学术交流和合作,推动我国肿瘤诊治研究事业的进一步发展。

本书收集了国内外著名专家学者的大会报告和优秀论文共 60 余篇,从多个侧面集中反映了当今临床肿瘤学领域的学术进展,内容新颖、信息密集,真可谓百花盛开,精华荟萃。CSCO 成立至今,年会已经举办到第五届,一直脚踏实地、努力奋斗,不断发展、影响广大。期间得到了党和政府有关部门领导的大力支持和热情关心,得到了海内外临床肿瘤工作者的积极参与和无私帮助,谨此深表感谢!五年了,思前想后,感慨万千。此时此刻,很有必要重温国家卫生部彭玉副部长在 CSCO 成立大会上代表卫生部的祝辞和殷大奎副部长的贺信,认真学习、深刻领会,以再接再厉,面向临床、面向世界、面向未来。

我坚信,在江泽民主席“三个代表”理论和党中央科技兴国的战略指引下,广大 CSCO 会员和其他肿瘤学工作者将继续坚持“团结、协作、务实”的宗旨,更加努力、积极工作,必将迅速而不断地提高中国临床肿瘤学诊断治疗和研究水平,开创辉煌,为我国肿瘤病人带来新世纪的鼓舞和希望。

储大同

二〇〇一年九月

卫生部彭玉副部长在
《中国抗癌协会临床肿瘤学协作中心》
成立大会上的讲话

各位领导、各位专家、各位代表：

今天能够参加中国抗癌协会临床肿瘤学协作中心成立大会，我感到非常高兴，我代表卫生部祝贺中国抗癌协会临床肿瘤学协作中心的成立。这是中国肿瘤界的一件大事，关系到“科教兴国”的战略方针，是一次以团结、协作的精神迎接 21 世纪到来的盛会。

建立临床肿瘤协作中心是临床肿瘤界贯彻和实施邓小平同志提出的“科学技术是第一生产力”的论断的一个非常好的组织形式，是推动临床肿瘤科研向前发展的有利保障。

八届五次人大刚刚通过了李鹏总理的政府工作报告，进一步规划了我国“九五”国民经济发展的计划和 2010 年远景目标纲要。

去年 12 月，党中央、国务院召开了“全国卫生工作会议”，这是卫生事业发展中的一个里程碑。会议在总结建国以来特别是改革开放以来卫生工作成绩、经验的基础上，提出了新时期卫生工作的奋斗目标和方针，指明了卫生事业在我国经济和社会发展中的主要地位和作用。经过大会讨论、修改的《中共中央、国务院关于卫生改革与发展的决定》已于今年一月正式发布。《决定》指出，“针对严重危害我国人民健康的疾病，在关键性应用研究、高科技研究、医学基础性研究等方面，要突出重点，集中力量攻关，力求有所突破，使我国卫生领域的主要学科和关键技术逐步接近或达到国际先进水平。”又指出“要积极开展对肿瘤等慢性非传染性疾病的防治工作。”这使我们临床肿瘤学协作中心的发展方向更加明确。

根据目前临床肿瘤界的现实情况，协作中心提出“团结、协作、务实”这个口号很好，有利于推动事业的健康发展。

老一代专家教授们在毛主席、周总理和邓小平同志的关怀下曾对我国临床肿瘤事业的发展做出过重要贡献，这些功绩是不可磨灭的。使我们有今天这样的条件和基础去进一步开拓未来。希望今后继续发挥他们的丰富经验，特别在临床肿瘤学的教育方面对青年一代能够起到传、帮、带的作用。

当今时代科学的发展，要解决某个领域的重大突破必须要依靠部

门、学科综合的优势。针对这样一个特点,一方面我们培养人才,基础就要宽一些,但这还不够,一个人再全面也很难精通各个方面。另一方面,这就要在工作中实现部门之间、学科之间的密切合作,这样才能出大的成果,出优秀的高级人才。中医、西医、中西医结合;化疗、放疗、外科、生物治疗、中医药等多种手段综合治疗的开展与学术研究是促进临床肿瘤学事业发展的重要保障。只有在这些方面做出成绩,体现出中华民族自己的特点,总结我们自己的经验,才能以全新的面貌与国际肿瘤学界更好地接轨。吸收国际临床肿瘤界的先进经验技术,只有与我国自己的特色融为一体,才能真正地把我国的肿瘤事业推向一个新的高度,为世界做出较大的贡献。

要协作好就要为了一个共同的目标,有效地组织力量,就要团结一致,这样才有力度。

社会团体,直接挂靠在卫生部的就有 50 多个,如何发挥好这些组织的作用?我看群众团体组织的生命力在于活动。我们要针对学术团体的特点有计划地开展各种类型的活动,这样才体现团体存在的作用。今天临床肿瘤学协作中心成立后的第一次活动内容很丰富,希望今后能不断地总结,不断地提高水平,坚持下去。我相信,只要坚持“团结、协作、务实”的精神,你们一定会在今后的临床肿瘤事业发展中取得可喜的成就。

预祝大会圆满成功!

谢谢大家。

1997 年 4 月 28 日

中国抗癌协会临床肿瘤学协作中心筹委会：

获悉中国抗癌协会临床肿瘤学协作中心成立大会暨首次全国协作会议在京召开,这是中国临床肿瘤界的一件大事,闻之不胜欣喜。因赴外地,不能亲往,特函致以衷心的祝贺。

长期以来,由于种种原因,中国的临床肿瘤界一直未能形成自己的多中心性协作研究机构,一直未能利用我国丰富的肿瘤科研资源为世界作出较大的贡献,令人十分遗憾。可喜的是,广大临床肿瘤学专家,特别是中青年一代,现在已经开始正视这个问题。他们做了大量的工作,组织起来,发起成立了这个团结全国临床肿瘤界各专业技术专家的协作中心,并且准备经过努力,与国际上相关学术组织建立交流、协作关系。这是一个鼓舞人心的良好开端。

我十分赞赏你们的“团结、协作、务实”的口号和宗旨。我衷心希望,你们能团结老、中、青三代科学家共同奋斗,搞好多学科、多领域的协作,以务实的精神从做临床方案和深化教育开始,积极工作,勇于探索,扎扎实实地为临床肿瘤研究事业做几件实事。我相信,只要全国临床肿瘤学界精诚团结,坦诚合作,积极务实,开拓进取,我们的临床肿瘤学研究事业一定会取得辉煌的成绩。

预祝会议圆满成功!

殷大奎

1997年4月28日

目 录

1. 当代肿瘤内科治疗的新热点	储大同(1)
2. Clinical Trial Design; Endpoints for Clinical Trial	Richard Pazdur, MD(6)
3. 中医防治肿瘤的成绩与思索	林洪生(9)
4. 化疗在肺癌中的应用发展	廖美琳(12)
5. New Development in Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer	莫树锦(17)
6. Current Status of Small Cell Lung Cancer Treatment and Experiences in Germany	Ulrich Gatzemeier(28)
7. 新辅助化疗在非小细胞肺癌综合治疗中的临床价值	支修益(37)
8. 肺癌治疗中的争议	吴一龙(41)
9. III期非小细胞的多学科综合治疗进展	周清华(46)
10. Future Directions in the Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer	David H. Johnson(52)
11. Recent Advances in the Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer	Paul A. Bunn, Jr. (56)
12. Advanced Non-Small Cell Lung Cancer - The ECOG Experience	David H. Johnson(58)
13. 非小细胞肺癌中医临床研究方法探讨	杨宇飞等(61)
14. 浅谈原发性纵隔肿瘤与囊肿的分类以及概述胸腺瘤的治疗	张熙曾等(66)
15. 乳腺癌内科治疗进展	孙 燕(84)
16. Dose-Intensity, Dose-Escalation, and Dose-Density In the Adjuvant Chemotherapy of Primary, Operable Breast Cancer	Larry Norton(92)
17. 乳腺癌内科治疗的策略与评价	徐兵河(100)
18. 乳腺癌病人的整形外科学治疗进展	穆兰花(105)
19. 乳腺癌前哨淋巴结活检	沈坤炜等(113)
20. 乳癌内分泌治疗进展	江泽飞等(118)
21. 进展期胃癌全身联合化疗多中心研究进展	金懋林(127)
22. 贲门癌术后吻合口复发的外科再治疗	张德超等(135)
23. 大肠癌的内科治疗现状	于 丁(138)
24. 肝癌药物治疗的新探索	宋恕平等(146)
25. 三氧化二砷治疗原发性肝胆癌的研究进展	秦叔逵(150)
26. Molecular Mechanism and Biochemical Modulation of Drug Resistance in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma (HCC)	郑安理(159)
27. Management of Melanoma	Charles M. Balch(160)
28. 21 世纪初期治愈白血病	欧阳仁荣(170)
29. 肿瘤诱导分化及凋亡疗法的现状	王振义(179)
30. 异基因造血干细胞移植几个问题	王健民(186)
31. New Technologies That Are Making Bone Marrow Transplants Safer	James Gajewski(192)
32. 急性白血病的细胞和分子遗传学诊断进展	薛永权(196)

33. 进展型非霍奇金淋巴瘤预后因素研究进展	姜文奇等(204)
34. 早期霍奇金病的治疗策略	王金万(212)
35. 血液恶性肿瘤耐药研究进展	陈宝安(221)
36. 多发性骨髓瘤的免疫学研究	侯 健(231)
37. 放射肿瘤学进展	殷蔚伯(236)
38. Altered Fractionation and Chemotherapy for Advanced Head and Neck Cancer	William M. Mendenhall(242)
39. 头颈癌放化疗同时治疗的毒性反应及其防治	江建开(248)
40. 卵巢上皮癌化疗现状	吴令英等(255)
41. 激素抵抗性前列腺癌	王秀问(261)
42. 癌症疼痛治疗进展	于世英(270)
43. The Importance of Immunotherapy in Cancer Treatment	Akihiro Shimosaka(275)
44. 人体肿瘤的生物—化疗治疗进展	魏于全等(279)
45. 抗肿瘤疫苗研究进展	陈 强等(286)
46. 中药复方制剂等对中晚期癌症的临床疗效对比观察及实验研究	谢广茹(289)
47. 罗扰素(Roferon-A)联合 CHOP 方案与单用 CHOP 方案治疗非霍奇金氏淋巴瘤 的随机对照研究(CSCO Protocol N0 9805)	王金万等(296)
48. 格拉诺赛特(糖基化 rHu G-CSF)用于白血病及肿瘤进行 PBPC 时的有效性及 安全性的临床观察	马 军等(302)
49. 经皮椎体成形术治疗椎体肿瘤研究现状与进展	滕皋军(310)
50. 帕米膦酸二钠(博宁)的特性及其临床应用	张 琪等(315)
51. 颈动脉体瘤的诊断和治疗	唐平章等(320)
52. 氩氦超导冷冻与肝动脉栓塞化疗治疗晚期肝癌	汪森明等(325)
53. 三氧化二砷治疗 386 例复发性急性	马 军(328)
54. 乳腺癌术后放射治疗的剂量分割方案研究	吴君心等(332)
55. 外周血循环中癌细胞定量分析及其临床意义探讨	沈 洁等(337)
56. 非小细胞肺癌区域淋巴结转移数量对预后影响	赵怡卓等(341)
57. 癌症患者的抑郁和焦虑症状的调查分析	刘淑俊等(348)
58. 云南省医师癌症疼痛知识状况调查	张灿珍等(354)
59. 霉酚酸脂联合 CSA 和短程 MTX 预防急性 GVHD	宋献民等(358)
60. 超声强聚焦技术治疗肿瘤新进展	李苏宜(362)

当代肿瘤内科治疗的新热点

——细胞、分子靶向性药物的发展

储大同

中国医学科学院 协和医科大学 肿瘤医院

近年来,肿瘤内科学的进展随着分子生物学技术的提高和对发病机制从细胞、分子水平的进一步认识已经进入了一个全新的时代。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。它们的共同特点是:非细胞毒性靶向性的药物;具有调节作用和细胞稳定(cytostatic)性作用;临床研究中不一定能达到剂量限制性毒性(DLT)和最大耐受剂量(MTD);毒性作用谱和临床表现与细胞毒性(cytotoxic)药物有很大区别;与常规治疗(化疗、放疗)合用有更好的效果等等。因此,对从事肿瘤内科的医生提出了设计I、II、III期临床研究的全新概念和要求,包括实验目的、评判标准的侧重点和监测指标、参数等均需做相应的调整,以适应新时代的要求。本文仅就前几个方面的新药的发展做一简略介绍,以供大家参考。

一、信号转导抑制剂(signal transduction inhibitor)

1. HER-2 的生物学特性及 Herceptin

目前,世界已公认人类表皮生长因子受体-2 (human epidermal growth factor receptor-2, HER-2)在相当一部分的恶性肿瘤细胞转化上起了关键性的作用,乳腺癌就是典型的例子。在做细胞突变性研究时,有学者发现表皮生长因子样的配体(EGF-like ligands)是双价分子,具有二个结合位点。它们的类似香蕉样结构在氨基端表现为高亲和性并具较窄特异性,可连接到HER-1、HER-3或HER-4上,羧基端表现为低亲和性连接到HER-2上。HER-2就成为具有较广特异性的共受体(co-receptor),可以被很多生长因子激发而扩增信号。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)。由于这一特性,HER-2癌蛋白可以在癌细胞产生的多种基质衍化而来的生长因子激发下扩增信号。此外,HER-2与其他HER蛋白还可以形成一系列链索的相互作用。其中,最强有力的二聚体伙伴是HER-3。HER-2的过度表达增加了HER-2-HER-3异二聚体的数量,从而加强了HER-2的信号。复杂的信号网络控制了细胞的生长分化和存活。若能把HER-2的信号功能消除就能削弱和减少恶性细胞的生长。阻断HER-2-HER-3异二聚体的信号活性也就起到抗细胞增殖的作用。

Herceptin是通过HER-2的内吞噬作用而离开胞膜进入核体内的。核内体的分拣功能一方面可以再次把HER-2分子送回胞膜进入信号激发状态,另一方面也可将其经泛素连接酶(ubiquitin ligase) c-CB1和核内体颗粒作用后送交溶酶体进一步降解。Herceptin的连续使用显然阻断了HER-2再循环到胞浆膜的过程,加速了HER-2进入降解的旁路,而防止了它与其他HER蛋白的

互相作用;其中 c-CBI 起了重要作用。

Herceptin 在完成前期临床研究初见成效后,大量的研究工作都是集中在与化疗的联合应用上。

Seidman 等¹曾在一个 II 期研究中用 Herceptin 加泰素疗法观察了 95 名 HER-2 阳性和阴性的病人。这些病人以前曾接受多达三次的化疗;其中 87% 有内脏转移,65% 用过蒽环类药物。泰素给药为 90mg/m²,每周一次,加标准 Herceptin 剂量。结果发现用免疫组化(IHC)法检测 HER-2 阳性者和阴性者有效率分别为 83% 和 45%,其中一些病人在 20 个月时肿瘤仍然还在缩小。每周 35mg/m² 泰素帝加 Herceptin 的疗法也在 13 名 HER-2 阳性转移性病人中取得 1 名 CR,6 名 PR 的成绩²。

体外的研究表明,Herceptin 和 Vinorelbine 有明显的协同作用。再加上后者的无心脏毒性;非血液学毒性也不严重;每周给药方法等优点,使这一联合治疗很有吸引力。美国的一个 II 期研究观察了 40 名转移性乳腺癌患者³,Vinorelbine 用法为 25mg/m²,每周一次。结果发现病人耐受良好,80% 计划中的 Vinorelbine 都能足量给予,无 3/4 度非血液学毒性,血液学毒性也未超过 Vinorelbine 单药使用。整组有效率为 75%,HER-2 三个“+”号者有效率为 80%。目前,在 22 个中心正在进行同一方案的确认性研究。

此外,Herceptin 加 EC(表阿霉素和环磷酰胺)的研究也正在进行,以验证是否有较少的心脏损害作用。Herceptin 加 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 Herceptin 加化疗的方案来对付各种情况的乳腺癌。

2. 表皮生长因子受体(EGFR)及其抑制剂

EGFR 是一种糖蛋白的跨膜受体,是酪氨酸激酶生长因子受体家族的又一成员,也叫 HER1。这个家族一共 4 个成员,分别叫 HER1、HER2、HER3 和 HER4。这些受体在调节细胞生长、分化和存活上有重要作用⁴。一旦特异性配体(ligand)如 EGF 或 TGF- α 结合上去,就能够通过相应酪氨酸激酶的自身磷酸化作用(autophosphorylation)而激活受体,从而激发了细胞内的信号转导连锁反应使 DNA 合成、细胞生长和存活。EGFR 在相当一部分肿瘤中都有不同程度的表达。如结直肠癌、头颈鳞癌、胰腺癌、肺癌、乳腺癌、肾癌和脑胶质母细胞瘤等⁵(表 1)。

表 1 EGFR 在不同肿瘤中的表达范围

肿瘤类型	表达范围和(%)	材料来源
结肠癌	25~77	Salomon (1995); Messa (1998)
头颈癌	80~100	Salomon (1995); Grandis (1996)
胰腺癌	30~50	Salomon (1995); Uegaki (1997)
	95	Imclone, 存档资料
非小细胞肺癌	40~80	Fujeno (1996); Rusch (1997); Fontanini (1998)
肾 癌	50~90	Salomon (1995); Yoshida (1997)
乳腺癌	14~91	Klijn (1992); Bechman (1996); Bucci (1997); Walker (1999)
卵巢癌	35~70	Bartlett (1996); Fischer-Colbrie (1997)
神经胶质瘤	40~63	Salomon (1995); Watanabe (1996); Rieske (1998)
膀胱癌	31~48	Salomon (1995); Chow (1997)

现在已知 EGFR 在肿瘤细胞的生长、修复和存活等方面起了极重要的作用,它的过度表达常与预后差、转移快和生存短等相关。EGFR 抑制剂可能是通过促凋亡、抗血管生成、抗分化增殖和

抗细胞迁移等方面而实现抗癌的。它们常可与化疗和放疗起到协同作用^{6,7}。

目前,EGFR 抑制剂的研制发展很快,较成熟的有如下几种(表 2)。

表 2 EGFR 抑制剂目前发展的状况

化合物	类型	描述	制造厂家
IMC-C225	Mab	抗 EGFR 单抗	ImClone 系统
ABX-EGF	Mab	抗 EGFR 单抗	Abgenix
MDX447	Mab	抗 EGFR 和 Fer RI 双特异性单抗	Medarex
OSI-774	Quinazoline	酪氨酸激酶抑制剂	OSI Pharmaceuticals
ZD1839	Quinazoline	酪氨酸激酶抑制剂	Astra Zeneca
CI 1033	Pyriolopyrimidine	酪氨酸激酶抑制剂	Pfizer
PKI-166	Pyriolopyrimidine	酪氨酸激酶抑制剂	Novartis

临床前研究表明,阻断 EGFR 可以使肿瘤生长停止。EGFR 酪氨酸激酶活性可以被药物选择性地从胞膜内抑制或被单克隆抗体从细胞外的配体结合位点竞争性地阻断。

ZD1839 (Iressa)是苯胺奎唑啉化合物(anilinoquinazoline),一个强有力的 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂,对癌细胞的增殖、生长、存活信号转导通路起阻断的作用。经研究发现它可以增加 PDD、CBP、Taxol、Docetaxel 及 ADM 等药物的抑瘤效果,但不增加 Gemzar 的抑瘤作用。在日本的 I 期研究所用剂量为:50mg, 100mg, 225mg, 400mg 和 525mg,每日口服连续 2 周的方式未能达到 DLT。主要的副作用为恶心、呕吐、皮肤反应等,均可克服。25 名病人中有 2 名发生 3 度 GOT、GPT 升高。在 20 名完成的非小细胞肺癌中有 4 名达 PR,有效率为 20%。欧美的研究显示副作用主要为痤疮样皮疹和腹泻。总结全球抗药的 70 名 NSCLC 的三个 I 期研究,PR 为 9%(6/70)⁸。大量的研究集中在与化疗一起用的 III 期观察上,已有很多鼓舞的结果,不久将与大家见面。

OSI-774 是另一种奎唑啉类化合物,可选择性的直接抑制 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。体外实验证实对乳腺癌、NSCLC 和卵巢癌有效。OSI-774 在 II 期临床研究中表明,经 IHC 检查 EGFR 阳性的 15 名 NSCLC 病人在铂类失败后,每日口服 150mg 有 3 名 PR,3 名 SD,40% 获益。42 名头颈癌有 3 名 PR,7 名 SD,24% 获益。另一项 II 期研究中的 78 名头颈鳞癌经治疗后 13%(10/78)PR, 29%(23/78)SD⁹。目前结合化疗的联合应用也正在进行中。

C225(Cetuximab)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 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 IHC 检查为 EGFR 阳性。使用首剂 C225 400mg/m² 其后每周 250mg/m² 再加与以前治疗无效时相同剂量的 CPT-11。结果有 17%(21/121)患者获得 PR 和 31%(37/121)获稳定,总的有 48% 病人获益¹⁰。目前正在研究 C225 + CPT-11 + 5Fu + CF 在结肠癌的一线治疗效果。

最近,M. D. Anderson 肿瘤中心 Hong W. K. 等人报道了 96 名转移或复发性头颈部肿瘤病人的治疗情况。这些病人用 PDD 加 Taxol 或 PDD 加 5Fu 联合方案治疗。其中,22 名获 CR 和 PR, 41 名稳定,22 名进展。在稳定和进展的病人中用 C225 400mg/m² 或 250mg/m² 加 PDD 75mg/m² 或 100mg/m² 4 个疗程。结果稳定的病人中获 24%(10/41)的 RR 率和 61%(25/41)的稳定率;进展的病人中获 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 抑制剂在一线联合方案的使用有可能效果会更好。

二、分子靶向性药物——STI 571(Gleevec)

慢性粒细胞性白血病(CML)的分子病因学起源于费城染色体(Philadelphia chromosome, Ph⁺)的发现。其后知道这是由染色体 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。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。Bcr-Abl 已被证明是造成白血病的癌基因,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,STI 571 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/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。

STI 571 的 I 期研究未能达到剂量限制性毒性(DLT),说明相当安全。在剂量 $\geq 300\text{mg}/\text{天}$ 时,98% (53/54)的病人获临床血液学的完全缓解(CR)¹¹,一般在给药后 3 周内出现。经五个月的观察,细胞遗传学缓解(cytogenetic response)为 53% (17/31),其中 10% 获 CR。在急性变期(myeloid blast crisis)病人中,55% (21/38)有效(标准为:marrow blasts $< 15\%$),45% (17/38)清除 marrow blasts (标准为 $< 5\%$)。

STI 571 的 II 期临床研究在 532 名 IFN 治疗失败的病人中,经 3~9 个月的治疗有 28% 的病人获细胞遗传学的缓解。在 233 名加速期(accelerated phase)病人中,44% 获临床血液学的 CR,21% 获细胞遗传学的缓解。在 260 名急性变期病人中,62% 有效,中位生存期为 6~9 个月¹²。

STI 571 在晚期、转移性胃肠道间质肿瘤(gastrointestinal stromal tumors, GISTs)的治疗中,可以说取得了突破性的进展。GISTs 是从小肠间质的 Cajal 细胞衍变而来。特点为表达原癌基因(proto-oncogene)c-kit 并常有功能获得性 kit 突变而导致配体依赖性激酶活性。此种肿瘤对一般治疗肉瘤的化疗方案无效,治疗极其困难。Blanks CD 等¹³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 阳性表达的患者随机分入 400mg/天和 600mg/天 2 组,均为口服给药。在 35 名可评价病人中以前化疗过的占 23 名,经 1~3 个月的治疗 PR 为 54% (19/35),高、低剂量二组无区别。另有 34% (12/35)的患者为稳定(SD),其中的 3 名接近 PR(缩小 48%~49%)。总的获益病人达 88%。其中 89% 的患者经 FDG-PET 检查发现标准摄入减少超过 50%。有效者无人进展,发文时中位生存尚未达到。全组只有 4 名(11%)病人进展,为治疗无效。

由于 STI 571 在 CML 和 GISTs 分子靶向治疗中的突出作用,已于 2001 年 5 月被 FDA 批准上市。

参考文献

1. Seidman AD, Fornier M, Esteva F, et al. Final report: weekly Herceptin and Taxol for metastatic breast cancer: analysis of efficacy by HER-2 immunophenotype [immunohistochemistry (IHC)] and gene amplification [fluorescent in-situ hybridization (FISH)]. Proc Am Soc Clin Oncol 19:319, 2000.
2. Nicholson BP, Thor AD, Goldstein LJ, et al. Weekly docetaxel and rhumabher combination therapy as first or second line treatment for metastatic breast cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 19:549,2000.

3. Burstein HJ, Kuter I, Richardson PG, et al. Herceptin and Vinorelbine for HER-2 positive metastatic breast cancer: A phase II study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 19:392, 2000.
4. Sliwkowski MX, Lofgren JA, Lewis GD, et al. Nonclinical studies addressing the mechanism of action of trastuzumab (Herceptin). *Semin Oncol* 26:60~70, 1999 (suppl 12).
5. Salomon DS, Brandt R, Ciardiello F, et al. Epidermal growth factor-related peptides and their receptors in human malignancies, *Crit Rev Oncol Hematol* 19:183~232, 1995.
6. Wu X, Fan Z, Masui H, et al. Apoptosis induced by an anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody in a human colorectal carcinoma cell line and its delay by insulin. *J Clin Invest* 95:1897~1905, 1995.
7. Moyer JD, Barbacci EG, Iwata KK, et al. Induction of apoptosis and cell cycle arrest by CP-358, 774, an inhibitor of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase. *Cancer Res* 57:4838~4848, 1997.
8. Kris MG, Herbst R, Rischin D, et al. Objective regressions in non-small cell lung cancer patients treated in phase I trials of oral ZD1839 (Iressa), a selective tyrosine kinase inhibitor that blocks the epidermal growth factor receptor (EGFR). *Lung cancer* 29:72, 2000 (suppl 1, abstr).
9. Senzer NN, Soulieres D, Siu L, et al. Phase 2 evaluation of OSI-774, a potent oral antagonist of the EGFR-TK in patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Proc Am Soc Clin Oncol* 20:2a, 2001 (abstr 6).
10. Saltz L, Rubin M, Hochster H, et al. Cetuximab (IMC-C225) plus Irinotecan (CPT-11) is active in CPT-11 refractory colorectal cancer (CRC) that expresses epidermal growth factor receptor (EGFR). *Proc Am Soc Clin Oncol* 20:3a, 2001 (abstr 7).
11. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* (in press).
12. Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A, et al. Phase II study of STI 571, a tyrosine kinase inhibitor in patients with resistant or refractory Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia. *Blood* 96:470a, 2000 (abstr).
13. Blanke CD, Mehren M. von, Joensuu H, et al. Evaluation of the safety and efficacy of an oral molecularly-targeted therapy, STI 571, in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors (GISTs) expressing C-KIT (CD117). *Proc Am Soc Clin Oncol* 20:1a, 2001. (abstr 1).

Clinical Trial Design: Endpoints for Clinical Trial

Clinical Trials in Advanced Colorectal Cancer as a Paradigm for Clinical Trial Design Issues

Richard Pazdur, MD

Director of Oncology Drug Products

Center for Drug Evaluation and Research

United States Food and Drug Administration

The views expressed herein do not necessarily
reflect the views of the US Food and Drug
Administration of the United States government.

The appropriate and valid selection of endpoints (outcomes) to measure in cancer trials is a point of ongoing debate. This lecture provides the definitions, advantages, and potential drawbacks of the major endpoints used in cancer trials. Factors in the design of a clinical trial include the patient population to be studied (e. g. , metastatic setting versus adjuvant trial), the trial's purpose, the phase of the trial, the type of agent being studied, and the selection of a control arm. Traditional endpoints, such as survival, time-to-progression, disease-free survival, response rate, and palliation of symptoms will be discussed. Examples from recent clinical trials in advanced colorectal cancer will be used to illustrate these endpoints.

Survival. Survival is defined as the time from randomization to death. Analysis should include an intent-to-treat population with all randomized patients included. This is an unambiguous endpoint that is not subject to investigator interpretation or bias. Survival can be assessed daily. Survival trials usually require large sample sizes and longer follow-up periods than endpoints discussed below. Methodological debates continue as to the effect of cross-over therapy on survival. An example of the use of survival as an endpoint in clinical trial design is the clinical development of irinotecan (CPT-11) in the treatment of metastatic colorectal cancer.

Time-to-Progression (TTP). TTP is defined as the time from randomization to the time progressive disease is documented. The TTP endpoint usually requires a smaller sample size than a survival endpoint and also has a shorter follow-up period. TTP will not be obscured by subsequent therapies prescribed at the time of progression. TTP may be subject to assessor, physician, and investigator bias. This can be problematic in unblinded trials. TTP is measured relatively infrequently compared to the continuous assessment of survival. The clinical significance of small changes in TTP may be of