

Molecular Targeted Drugs and Tumors

Junyan Xia, Ping Zhu, Xueqiang Wu*

Department of Oncology, Beijing Aerospace General Hospital, Beijing
Email: *xueqiangwu2001@163.com

Received: Nov. 6th, 2015; accepted: Nov. 20th, 2015; published: Nov. 26th, 2015

Copyright © 2015 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

Abstract

According to the abnormal molecules or genes involved in the occurrence of the tumor, the drugs targeting these specific molecules and gene targets are designed, which are targeted to the tumor cells. This method of treatment is known as the molecular targeted therapy of tumor. At present, molecular targeted agents are used to treat breast cancer, non-small cell lung cancer, colorectal cancer, lymphoma, leukemia and other malignant tumors. The curative effect of these malignant tumors has been improved significantly. Molecular targeted agents for the treatment of malignant tumors will be described in this review.

Keywords

Breast Cancer, Non Small Cell Lung Cancer, Colorectal Cancer, Blood Tumor, Targeted Therapy

分子靶向药物与肿瘤

夏君燕, 朱平, 伍学强*

北京航天总医院肿瘤科, 北京
Email: *xueqiangwu2001@163.com

收稿日期: 2015年11月6日; 录用日期: 2015年11月20日; 发布日期: 2015年11月26日

摘要

依据已知肿瘤发生中涉及的异常分子或基因, 设计针对这些特定分子和基因靶点的药物, 选择性杀伤肿

*通讯作者。

瘤细胞，这种治疗方法称为肿瘤的分子靶向治疗。目前分子靶向药物用于治疗乳腺癌、非小细胞肺癌、结直肠癌以及淋巴瘤、白血病等恶性肿瘤已取得令人瞩目的疗效。针对现有的治疗恶性肿瘤的分子靶向药物的作一综述。

关键词

乳腺癌，非小细胞肺癌，结直肠癌，血液肿瘤，靶向治疗

1. 引言

恶性肿瘤已成为危及人类健康的第一杀手，随着检查技术的日新月异、人们对健康的重视程度的提高，肿瘤的检出率逐年增高，肿瘤疾病的种类繁多，致死、致畸率高。如何治疗肿瘤是全世界性的难题，目前公认的治疗方法：手术切除、术后化疗、放疗、靶向药物治疗及其他综合性治疗。靶向药物由于其以肿瘤组织为靶点，在肿瘤部位发挥作用，作用时间长，对正常组织影响小而具有较大的治疗优势，近年来发展迅速。

2. 乳腺癌的靶向治疗

乳腺癌是女性的常见恶性疾病，其发病率逐年升高，并趋于年轻化，5年生存率达50%~60%，但复发率50%。HER-2在20%~30%的乳腺癌患者中过表达，过表达具有恶性程度高，病情进展快，生存率低等特点，是乳腺癌患者预后不良的指标[1]。

(1) 曲妥珠单抗抗体是一类人源化单抗，其可以靶向作用于HER-2受体阻断HER-2基因表达，该抗体可以通过多种机制抑制肿瘤细胞的增殖，诱导肿瘤细胞死亡，目前具体机制尚不清楚。1998年，曲妥珠单抗首先被美国食品和药物管理局(FDA)批准的适应证即为HER-2阳性晚期乳腺癌的一线治疗[2]。目前，曲妥珠单抗已被批准用于乳腺癌术后辅助和转移性乳腺癌的治疗。Rugo等[3]对1023例HER-2阳性转移性乳腺癌患者一线及疾病进展后应用曲妥珠单抗的疗效进行了对比分析，研究结果证实对HER-2阳性的转移性乳腺癌患者而言，即使一线化疗+曲妥珠单抗治疗失败，在二、三线化疗基础上继续联合曲妥珠单抗仍然可以降低死亡风险。同时曲妥珠单抗联合化疗的新辅助治疗临床试验研究表明，HER-2阳性乳腺癌患者也可能会从术前曲妥珠单抗治疗中获益。在辅助化疗中，5项经典的临床试验(HERA [4]、NSABP B-31 [5]、NCCTG N9831 [6]、BCIRGO06 [7]、FinHer15 [8])均显示曲妥珠单抗联合化疗能大大提高HER-2阳性患者的PFS(无进展生存期)和OS(总生存期)，显著降低46%~52%的复发风险。曲妥珠单抗治疗不但能使HER-2阳性的初治乳癌患者复发风险下降39%~52%，还能显著延长HER-2阳性复发乳癌患者的生存时间其对HER-2阳性患者的治疗具有重要意义。越来越多的研究显示曲妥珠单抗应用于HER-2阳性乳腺癌术后辅助和转移性乳腺癌以及术前的新辅助治疗、无论是单药还是联合用药甚至是复发的患者均可以改善患者的PFS和OS。但是曲妥珠单抗由于其心脏毒性、血液毒性、过敏、肝肾毒性等不良反应也限制了其广泛应用。

(2) 帕妥珠单抗是针对于HER-2胞外结构域人工合成的单克隆抗体，可阻止HER-2的自体二聚化和与其他受体形成异源二聚体并阻断其相关下游信号通路。I期和II期临床研究[9]证实，帕妥珠单抗具有明显的抗肿瘤效果，该药物可逆转HER-2阳性乳腺癌患者对曲妥珠单抗耐药[10]。

(3) 拉帕替尼是一种口服的小分子表皮生长因子酪氨酸激酶抑制剂，可同时与HER-1和HER-2的胞内区ATP位点结合从而抑制两个受体的酪氨酸激酶磷酸化，从而抑制肿瘤的生长。2007年已被FDA批准用于HER-2阳性既往曲妥珠单抗耐药的晚期和转移性乳腺癌。多项研究显示拉帕替尼单药治疗治疗乳

腺癌脑转移[11]治疗炎性乳癌[12]治疗 HER-2 阳性的复发和晚期乳腺癌[13]或是联合紫杉醇[14]联合卡培他滨[15]联合曲妥珠单抗[16]均能使患者更多的获益。由于其对心脏的毒性较小,患者耐受性好,所以拉帕替尼治疗晚期复发或转移性、乳腺癌脑转移、炎性乳癌及曲妥珠单抗耐药的 HER-2 阳性患者具有很好的发展前景。

(4) PI3K/Akt/mTOR 作为细胞内参与细胞增殖生长的调控的信号通路,与肿瘤的形成发展密切相关。同样 PI3K/Akt/mTOR 通路在乳腺肿瘤形成发展和肿瘤患者耐药性形成中的发挥重要作用。近年来发现雷帕霉素可以抑制乳腺癌细胞的增殖,但由于其溶解性差和不稳定性限制了其在肿瘤治疗中的应用[17]临床研究[18]数据表明,依维莫司作为另一类 mTOR 抑制剂可以抑制多种乳腺癌细胞的增殖,且进一步的 I 期和 II 期临床试验[19]证实其对晚期乳腺癌和转移性乳腺癌患者均具有良好的治疗效果。

(5) T-DM1 是一种新型的抗体-药物偶联物,将曲妥珠单抗与一种干扰肿瘤细胞生长主要是强效抗微管蛋白的药物 DM1 相结合,特异性的将药物输送直肿瘤病灶使肿瘤缩小,延缓疾病进展。2013 年 FDA 已批准该药作为治疗 HER-2 阳性晚期乳腺癌患者的药物,一项随机 3 期的国际研究 EMILIA 表明 991 例 HER2 阳性转移性乳腺癌患者接受 T-DM1 单药 DFS 和 OS 均优于拉帕替尼联合卡培他滨,有望成为 HER-2 阳性晚期乳腺癌的标准二线治疗药物。

3. 非小细胞肺癌的靶向治疗

肺癌由于早期症状不典型,绝大部分肺癌患者发现时已经到了中晚期,无法手术治疗,全身综合治疗是主要的治疗手段,但是治疗效果并不理想。小细胞肺癌不到 15%,余下均为非小细胞肺癌(NSCLC)。有研究结果显示,80%以上的中国晚期肺腺癌患者具有明确的肿瘤促进基因,并且 97%的促进基因具有单一性,针对促癌基因研制的靶向药物成为晚期 NSCLC 治疗的新手段。临床上,表皮生长因子受体(epithelial growth factor receptor, EGFR)和棘皮动物微管结合蛋白样 4(echinoderm micmtubule-associated protein-like 4, EML4)与间变淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)融合基因是目前最成熟的治疗靶点。在正常组织中,EGFR 参与细胞的分裂分化,但在肿瘤组织中发生突变,参与肿瘤的发生发展和预后[20]。我国的一项研究[21]表明,在 NSCLC 中表皮生长因子受体(EGFR)的阳性表达率为 53.1%~69.7%。且过高的 EGFR 表达往往提示 NSCLC 对常规的化疗药物(顺铂等)不敏感[22]。另一国外的 PIONEER 研究的结果显示,51.4%没有初期治疗的亚裔晚期肺腺癌患者具有 EGFR 基因的突变[23],但在西方晚期肺腺癌患者中仅占 17% [24]。所以对于中国的晚期肺腺癌患者,制定治疗方案前常规进行 EGFR 基因突变筛查尤为重要。

(1) 小分子酪氨酸酶抑制剂(TKI)是一些直接作用于 EGFR 受体,与 ATP 竞争性地结合 EGFR 特定结构域,抑制酪氨酸酶磷酸化,从而抑制下游信号传导,达到对肿瘤的抑制作用。代表药物有吉非替尼、厄洛替尼、埃克替尼等。IPASS 研究结果显示,在 EGFR 基因敏感突变阳性的患者中,吉非替尼一线治疗组患者 PFS 明显长于化疗组,有效率达 79%以上;而 EGFR 基因敏感突变阴性组则相反[25]。吉非替尼和厄洛替尼之间不存在交叉耐药,提示可以用于厄洛替尼治疗对吉非替尼耐药的 NSCLC 患者,目前主要作为晚期肺腺癌的二、三线治疗手段。有研究将埃克替尼和吉非替尼治疗晚期 NSCLC 的疗效和安全性进行比较研究,结果显示,埃克替尼组与吉非替尼组患者无论是 EGFR 基因敏感突变型或野生型患者,吉非替尼组与埃克替尼组患者的 PFS、OS 均无差别[26]。

(2) ALK 是一种胰岛素样受体酪氨酸激酶。目前的研究[27]结果显示 ALK 参与形成的多种融合基因与多种肿瘤的发生密切相关。融合蛋白的形成可以激活细胞生长繁殖的细胞因子,有利于肿瘤细胞的生长繁殖。EML4-ALK 融合基因在 NSCLC 中的阳性率约为 3%~5%,克唑替尼是全球第一个小分子 ALK 和 c-Met 双靶点口服抑制剂,通过抑制 EMIA-ALK 融合蛋白,阻止 ALK 激酶区异常激活,达到抗肿瘤

效应。PROFILE1005 研究, 客观缓解率为 60%, 中位 PFS 为 8.1 个月, 且安全性良好[28]。EML4-ALK 融合基因作为区别于 EGFR 和 K-RAS 突变而发现的新靶点, 抗肿瘤机理上不同于以上, 推测克唑替尼可能会用来治疗上述基因耐药的 NSCLC 患者。

(3) 越来越多的 ALK 阳性的 NSCLC 患者服用克唑替尼 1~2 年内出现对克唑替尼耐药或疾病进展, 且中枢神经系统的复发进展较为常见, 耐药主要原因为 ALK 融合基因拷贝数增加。色瑞替尼(Ceritinib) 作为第二代口服 ALK 酪氨酸激酶抑制剂对晚期患者有高度活性, 对表达 EML4-ALK、NPM-ALK 融合蛋白的细胞有抑制作用, 能够克服克唑替尼耐药性, 可以作为有 ALK 阳性转移且对克唑替尼进展或不能耐受的 NSCLC 患者的治疗。在临床前模型中, 色瑞替尼抑制 ALK 的抗肿瘤效果是克唑替尼的 20 倍。色瑞替尼对 ALK 阳性 NSCLC 患者而言, 具有快速, 持续并且高活性的抗肿瘤作用。无论前期有无接受其他 ALK 抑制剂治疗, 该药对于这类肿瘤患者确有疗效, 目前已作为克唑替尼用药失败后的替代药物。

4. 结直肠癌的靶向治疗

在中国结直肠癌发病率、死亡率仅次于肺、胃、肝癌位于第四位, 每年近 10 万患者死于结直肠癌, 且死亡率逐年增加, 近 2/3 的患者发现时已有淋巴结或远处转移, 晚期转移患者 5 年生存率<10%, 如何有效改善转移性结直肠癌患者的预后是亟待解决问题, 近年来的分子靶向联合化疗治疗明显提高了晚期结直肠癌患者的生存期。靶向药物主要包括表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)抑制剂和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)抑制剂。其中 EGFR 抑制剂是联合放疗的理想药物。60%~80% 结直肠癌细胞表达 EGFR, 而 EGFR 与生存期负相关[29]。针对晚期结直肠癌的分子靶向药物贝伐单抗、西妥昔单抗、帕尼单抗已被批准用于临床。

(1) 西妥昔单抗作为 EGFR 代表药物, 西妥昔单抗可与表皮生长因子受体(EGFR)胞外区域特异性结合, 使 EGFR 表达下降, 进而阻断酪氨酸激酶磷酸化及相关细胞内信号转导途径; 抑制 EGFR 信号通路下游的 RAS/RAF/MEK/ERK 或者 PI3K/PTEN/AKT 信号通路来抑制肿瘤细胞的生长增殖[30]。在晚期结直肠癌中的单药作为二线、三线治疗仍有一定的有效率。联合化疗药物一线治疗晚期直肠癌 II 期临床研究证实西妥昔单抗联合 FOLFIRI 的疗效明显优于 FOLFIRI 46.9% vs 38.7% [31]。西妥昔单抗治疗的有效性受其下游基因 K-RAS 状态的影响, K-RAS 基因状态有 2 类型, 野生型和突变型。野生型的 KRAS 基因受上游的 EGFR 信号调控。突变型, K-RAS 蛋白处于持续活化状态, 不受上游 EGFR 信号影响。因此即使应用 EGFR 拮抗剂阻断了 EGFR 信号转导, 但突变的 K-RAS 不受影响仍然可以使下游信号活化, 肿瘤细胞可以继续增殖和生长[32]。因此只有野生型 K-RAS 基因的患者才能从 EGFR 的治疗中获益, 而突变型的患者则不能。近些年来, 已发表的 CRYSTAL、OPUS 和 CELIM 等随机研究显示, K-RAS 基因野生型者从西妥昔单抗联合化疗中获益更大, 在 2009 年美国临床肿瘤学会(ASCO)上更新的 CELIM 研究进一步支持了 KRAS 野生型者可以从抗 EGFR 治疗中获益。2007 年及 2008 年多项 III 期临床研究的回顾性分析也显示, 西妥昔单抗或帕尼单抗无论单药或联合化疗仅对 K-RAS 基因野生型的结直肠癌患者有效。K-RAS 基因已成为第一个结直肠癌靶向治疗的重要分子标志物。目前在欧美等发达国家, K-RAS 基因检测已经成为大肠癌患者治疗前必做的常规检查, K-RAS 基因检测可以筛选出对抗 EGFR 靶向药物治疗有效的大肠癌患者, 实现肿瘤病人的个体化治疗, 从而达到良好的预后。早期检测 K-RAS 还可以通过该基因的状态了解到病人的复发转移风险, 为将来选择最佳治疗做好准备。多个大样本临床试验评估了 K-RAS 突变对西妥昔单抗疗效的影响, 例如一项国际 III 期临床研究[33]在 K-RAS 野生型患者中, 与单纯支持治疗相比, 使用西妥昔单抗治疗可显著改善总生存期(9.5 月 vs 4.8 月)和无进展生存期(3.7 月 vs 1.9 月)。在 K-RAS 突变型患者中, 西妥昔单抗治疗组 and 单纯支持治疗组的总生存期(4.5 月 vs 4.6 月)和无进展生存期(均为 1.8 月)无显著差异。另一 II 期临床试验(OPUS 试验) [34], 探讨西妥昔单抗联合 FOLFOX 一线治疗

中 K-RAS 基因突变与疗效的关系。337 例 EGFR 阳性的转移性结直肠癌初治患者中, 233 例检测 K-RAS 基因其中 134 例(58%)为野生型, 99 例(42%)为突变型。野生型患者西妥昔单抗联合 FOLFOX 的有效率和 PFS 分别为 61%和 7.7 个月, 单用 FOLFOX 方案分别为 37%和 7.2 月; K-RAS 基因突变型患者西妥昔单抗联合 FOLFOX 的有效率和 PFS 分别为 33%和 5.5 个月, 单用 FOLFOX 方案分别为 49%和 8.6 个月。该研究显示对 KRAS 野生型患者一线西妥昔单抗联合 FOLFOX 治疗能获得良好的疗效, 而 K-RAS 突变型患者加用西妥昔单抗未见疗效获益。NCCN 已提出: 1) 所有转移性结直肠癌患者都应检测 K-RAS 基因状态; 2) 只有 K-RAS 野生型患者才建议接受 EGFR 抑制剂, 如西妥昔单抗和帕尼单抗(包括单药或与化疗联合)治疗。晚期大肠癌患者不能进行 K-RAS 基因检测或者 K-RAS 基因突变型患者首先应该考虑抗血管内皮生长因子(VEGF)药物贝伐单抗治疗[35]。

(2) 贝伐单抗一种重组的入源化、人鼠嵌合抗 VEGF 的单克隆抗体, 贝伐单抗结合 VEGF 能够阻断血管发生信号的级联反应。在结直肠癌中约有 50%以上患者肿瘤的 VEGF 表达阳性而在正常结直肠黏膜上皮和良性肿瘤中到几乎无表达。大量的临床试验证实贝伐单抗联合基础化疗药物能改善晚期结直肠癌患者的预后, 并且 OS 和 PFS 均优于单独基础化疗药物。贝伐单抗用于化疗、西妥昔单抗治疗失败后的晚期大肠癌患者, 仍然能够收到较好的疗效[36] [37]。

(3) 瑞格非尼是第一个被证实可用于治疗 mCRC (转移性晚期结直肠癌)的小分子多激酶抑制剂, 即使对于已接受过多种规范治疗, 包括靶向治疗后仍出现病情进展的难治性 mCRC 患者, 经瑞格非尼治疗后仍有可能取得生存获益, 对于 K-RAS 基因突变型患者, 瑞格非尼被证实同样具有抗肿瘤作用。无论在 I、II、III 期临床研究均显示强大的抗肿瘤活性, 日本学者 Sunakawa 等[38]还证实了瑞格非尼在亚裔 mCRC 患者中的药物可耐受性和抗肿瘤活性。

5. 血液肿瘤的靶向治疗

血液肿瘤发病率位于世界肿瘤总发病率的第六位, 位居青少年死亡率之首。常规的放疗、化疗不能彻底杀灭肿瘤细胞, 复发率高, 且对周围组织器官影响大。全反式维甲酸、砷剂治疗 APL, 美罗华治疗 NHL, 伊马替尼治疗 CML 均取得了显著的疗效。

(1) 我国学者王振义院士成功的开导了维甲酸诱导分化治疗 APL 时代, 使 APL 缓解率 90%以上, 随后的随机对照研究证实维甲酸联合基础化疗有 85%的根治率。20 世纪 90 年代我国血液学家又证实 AS₂O₃ 单药治疗复发 APL 获得 85%的缓解率, 初诊缓解率达 90%。目前维甲酸(ATRA)与砷剂(ATO)联合治疗作为急性早幼粒细胞白血病诊治首选方案, 根治率达到 90%以上。两者可作为 APL 患者诱导缓解治疗的一线药物, 使 APL 的预后明显改善, CR 率已达到 90%以上, 多数患者可望治愈[39]。

(2) 1997 年 FDA 批准美罗华作为抗 CD20 抗原的单克隆抗体应用于 CD20 阳性的 B 细胞 NHL 的治疗, 欧美国家的临床试验表明, 美罗华联合化疗有效率达 90%以上, 且患者总生存期延长而不良反应无明显增加。年轻淋巴瘤患者可以从 R-CHOP 方案中获益, 利妥昔单抗国际临床研究之一 MIn T 研究[40]纳入来自 18 个国家、172 个研究单位的 824 例 DLBCL 患者。这些患者随机接受 6 个疗程 CHOP 或 R-CHOP 方案治疗后的 CR 率分别为 68%和 86%, 3 年 EFS 分别为 59%和 79%, 3 年 OS 率为 84%和 93%。此研究进一步证实了利妥昔单抗的治疗和提高 CHOP 方案药物敏感性的作用。法国成人淋巴瘤研究组(GELA)对 399 例 60~80 岁的老年初治 DLBCL 患者进行了 8 个周期 CHOP 或 R-CHOP 的随机临床试验。结果发现, R-CHOP 组与 CHOP 组相比, CR 率明显提高(76% vs 63%); R-CHOP 组 5 年生存率 58%, 而 CHOP 组为 45% [41]。10 年的随访结果显示, R-CHOP 组 10 年生存率 43.5%, 而 CHOP 组仅 27.6%, R-CHOP 组的中位 PFS 期为 4.8 年, 而 CHOP 组仅为 1.2 年。对于 80 岁以上的超高龄老年患者, 法国和比利时联合进行了多中心的 II 期临床试验, 应用 R-mini CHOP (利妥昔单抗联合减低剂量的 CHOP)方案治疗了 153

例患者,中位年龄为83岁,结果中位生存期为29个月,2年总生存率为59% [42]。利妥昔单抗联合CHOP,能显著增加总体反应率和完全缓解率,延长疾病进展时间[43]。可使B细胞淋巴瘤的总有效率可达到95% [44]。维妥珠单抗是第二代人源化抗CD20单抗,具有90%~95%的人抗体序列。具有较强的结合CD20的能力,非常低剂量的维妥珠单抗无论是静脉注射还是皮下注射,在短尾猴中都促进了B细胞的衰竭,在荷瘤小鼠中都控制了肿瘤的生长,进一步的临床实验正在进行中。奥法木单抗作为全人源化靶向抗CD20单克隆抗体,具有新的CD20结合表位,与CD20亲和力更强,可快速、高效、持续的使外周B细胞耗竭,有研究[45]示难治的CLL病人在接受了第1次奥法木单抗输注后,B细胞数目降低的中值为23%,第8次输注后为降低92%,目前主要用于治疗慢性淋巴细胞白血病(CLL)。

(3) 慢性粒细胞白血病(CML)是最常见的骨髓增殖性肿瘤,具有特征性ph染色体t(9; 22)(q34; q11)转录翻译BCR-ABL融合蛋白。酪氨酸激酶抑制剂(TKI)是针对BCR-ABL融合蛋白的特异性靶向治疗药物。伊马替尼(IM)作为第一个应用于临床的TKI。2001年一项国际随机III期临床试验(IRIS)以评价IM治疗初治CML慢性期的疗效,结果显示IM组完全血液学缓解率达97%,主要细胞遗传学缓解率达89%,完全细胞遗传学缓解率达82%,7年无事件生存(EFS)率81%,无进展生存(PFS)率93% [46]。鉴于IM的卓越疗效,2008年国际上已公认IM 400 mg/d为CML慢性期的一线治疗方案,干扰素不再推荐作为CML的主要治疗选择,allo-HSCT也成为CML二线治疗的选择,CML的治疗进入了分子靶向治疗时代[47]。中国CML慢性期患者IM治疗血液学缓解率97.54%,其中完全血液学缓解率86.50%,12个月完全细胞遗传学缓解率接近70%,与既往国内单中心的报道相符,与国外的疗效接近,亦与HSCT的疗效相似,明显优于干扰素的疗效[47]。一项前瞻性研究[48]比较了初发CML慢性期患者接受IM和allo-HSCT(同胞HLA全相合异基因造血干细胞移植)的结果,结果显示IM组和allo-HSCT组6年无疾病进展生存(PFS)率分别为96%和78%,6年总生存(OS)率分别为99%和79%,因此TKI在CML慢性期的应当作为首选。由于目前缺乏CML加速期、急变期选择二代TKI或allo-HSCT直接对比的数据,allo-SCT可以提供治愈疾病的机会,国内外均推荐TKI作为首选以对接allo-HSCT,这样会给患者带来最佳的治疗效果[49]。

分子靶向药物在乳腺癌、肺癌、结直肠癌、血液肿瘤等领域应用广泛,特别是近几年来联合化疗已明显改善患者的预后。越来越多的靶向药物正在被研制和应用多种肿瘤中,由于其服用方便,患者依从性好,不良反应较常规化疗轻,恶性肿瘤的治疗已进入靶向药物时代。但肿瘤的发生与发展是一个多基因参与的复杂的生物学过程,各个肿瘤发生过程不尽相同,参与肿瘤生长、增殖、存活过程的各种信号分子构成了复杂的网络,有时候控制其中一个靶点很难抑制肿瘤生长,且单一靶向药物易产生耐药性,研究肿瘤新靶点、开发多靶点抗肿瘤药,精准的靶向个体化疗治疗将是靶向药物研究的主导方向。同时靶向药物亦具有较多的毒性反应,包括心脏毒性、肺毒性、皮肤毒性、内分泌毒性、消化道毒性及过敏,如何在达到治疗目的的同时使不良反应减至最低将是今后研究的重点。

参考文献 (References)

- [1] Perez, E.A., Suman, V.J., Davidson, N.E., et al. (2006) HER2 Testing by Local Central and Reference Laboratories in Specimens from the North Central Cancer Treatment Group N9831 Inter Group Adjuvant Trial. *Journal of Clinical Oncology*, **24**, 3032-3038. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2005.03.4744>
- [2] 安富荣. 曲妥珠单抗治疗转移性乳腺癌研究进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2002, 9(4): 70-72.
- [3] Rugo, H., Kaufman, P., Tan-Chiu, E., et al. (2008) Survival of Patients with HER-2(+)Metastatic Breast Cancer and Use of Trastuzumab Following Progression: Analysis of registHER. *The 31st San Antonio Breast Cancer Symposium Proceedings*, San Antonio, 10-14 December 2008. http://www.researchgate.net/publication/273894156_Survival_of_patients_with_HER2_metastatic_breast_cancer_and_use_of_trastuzumab_following_progression_analysis_of_RegistHER
- [4] Procter, M., Surer, T., de Azambuja, E., et al. (2010) Longer-Term Assessment of Trastuzumab-Related Cardiac Adverse Events in the Herceptin Adjuvant (HERA) Trial. *Journal of Clinical Oncology*, **28**, 3422-3428.

- [5] Tan-Chiu, E., Yothers, G., Romond, E., *et al.* (2005) Assessment of Cardiac Dysfunction in a Randomized Trial Comparing Doxorubicin and Cyclophosphamide Followed by Paclitaxel, with or without Trastuzumab as Adjuvant Therapy in Node-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Overexpressing Breast Cancer: NSABP B-31. *Journal of Clinical Oncology*, **23**, 7811-7819.
- [6] Russell, S.D., Blackwell, K.L., Lawrence, J., *et al.* (2010) Independent Adjudication of Symptomatic Heart Failure with the Use of Doxorubicin and Cyclophosphamide Followed by Trastuzumab Adjuvant Therapy: A Combined Review of Cardiac Data from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-31 and the North Central Cancer Treatment Group N9831 Clinical Trials. *Journal of Clinical Oncology*, **28**, 3416-3421.
- [7] Slamon, D., Eiermann, W., Robea, N., *et al.* (2009) Phase III Randomized Trial Comparing Doxorubicin and Cyclophosphamide Followed by Docetaxel (AC->T) with Doxorubicin and Cyclophosphamide Followed by Docetaxel and Trastuzumab (AC->TH) with Docetaxel, Carboplatin and Trastuzumab (TCH) in HER2 Neu-Positive Early Breast Cancer Patients: BCIRG 006 Study. *Cancer Research*, **69**, 62.
- [8] Joensuu, H., Bono, P., Kataja, V., *et al.* (2009) Fluorouracil, Epirubicin, and Cyclophosphamide with Either Docetaxel or Vinorelbine, with or without Trastuzumab, as Adjuvant Treatments of Breast Cancer: Final Results of the FinHer Trial. *Journal of Clinical Oncology*, **27**, 5685-5692.
- [9] De, P. and Leyland-Jones, B. (2005) Whither HER2-Related Therapeutics? *Journal of Clinical Oncology*, **28**, 1091-1096.
- [10] Agus, D.B., Gordon, M.S., Taylor, C., *et al.* (2005) Phase I Clinical Study of Pertuzumab, a Novel HER Dimerization Inhibitor, in Patients with Advanced Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **23**, 2534-2543.
- [11] Lin, N.U., Carey, L.A., Liu, M.C., Younger, J., Come, S.E., Ewend, M., *et al.* (2008) Phase II Trial of Lapatinib for Brain Metastases in Patients with Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **26**, 1993-1999. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2007.12.3588>
- [12] Kaufman, B., Trudeau, M., Awada, A., Blackwell, K., Bachelot, T., Salazar, V., *et al.* (2009) Lapatinib Monotherapy in Patients with HER2-Overexpressing Relapsed or Refractory Inflammatory Breast Cancer: Final Results and Survival of the Expanded HER2+ Cohort in EGF103009, a Phase II Study. *The Lancet Oncology*, **10**, 581-588. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70087-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70087-7)
- [13] Gomez, H.L., Doval, D.C., Chvez, M.A., Ang, P.C.-S., Aziz, Z., Nag, S., *et al.* (2008) Efficacy and Safety of Lapatinib as First-Line Therapy for ErbB2-Amplified Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **26**, 2999-3005. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2007.14.0590>
- [14] Jagiello-Gruszfeld, A., Tjulandin, S., Dobrovolskys, N., Manikhas, A., Pienkowski, T., DeSilvio, M., *et al.* (2010) A Single-Arm Phase II Trial of First-Line Paclitaxel in Combination with Lapatinib in Her2-Overexpressing Metastatic Breast Cancer. *Oncology*, **79**, 129-135. <http://dx.doi.org/10.1159/000318043>
- [15] Zhou, X., Cella, D., Cameron, D., Amonkar, M.M., Segreti, A., Stein, S., *et al.* (2009) Lapatinib plus Capecitabine versus Capecitabine Alone for HER2+ (ErbB2) Metastatic Breast Cancer: Quality-of-Life Assessment. *Breast Cancer Research and Treatment*, **117**, 577-589. <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-009-0310-8>
- [16] Stoniolo, A.M., Pegram, M.D., Overmoyer, B., Silverman, P., Peacock, N.W., Jones, S.F., *et al.* (2008) Phase I Dose Escalation and Pharmacokinetic Study of Lapatinib in Combination with Trastuzumab in Patients with Advance ErbB2-Positive Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **26**, 3317-3323. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2007.13.5202>
- [17] Hennessy, B.T., Lu, Y.L., Poradosu, E., Yu, Q.H., Yu, S.X., Hall, H., *et al.* (2007) Pharmacodynamic Markers of Perifosine Efficacy. *Clinical Cancer Research*, **13**, 7421. <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-0760>
- [18] Ghayad, S.E., Vendrell, J.A., Larbi, S.B., Dumontet, C., Bieche, I. and Cohen, P.A. (2010) Endocrine Resistance Associated with Activated ErbB System in Breast Cancer Cells Is Reversed by Inhibiting MAPK or PI3K/Akt Signaling Pathways. *International Journal of Cancer*, **126**, 545-562. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.24750>
- [19] Sawyers, C.L. (2003) Will mTOR Inhibitors Make It as Cancer Drugs? *Cancer Cell*, **4**, 343-348. [http://dx.doi.org/10.1016/S1535-6108\(03\)00275-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1535-6108(03)00275-7)
- [20] FRYDW (1999) Inhibition of the Epidermal Growth Factor Receptor Family of Tyrosine Kinases as an Approach to Cancer Chemotherapy: Progression from Reversible to Irreversible Inhibitors. *Pharmacology & Therapeutics*, **82**, 207-218. [http://dx.doi.org/10.1016/S0163-7258\(98\)00050-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0163-7258(98)00050-3)
- [21] 王洋, 梁岳培. 抗 VEGF 和抗 EGFR 靶向治疗非小细胞肺癌的研究进展[J]. 临床医学工程, 2011, 18(2): 312-314.
- [22] Hirsch, F.R., Varella-Garcia, M., Bunn Jr., P.A., Di Maria, M.V., Veve, R., Bremnes, R.M., *et al.* (2003) Epidermal Growth Factor Receptor in Non-Small-Cell Lung Carcinomas: Correlation between Gene Copy Number and Protein Expression and Impact on Prognosis. *Journal of Clinical Oncology*, **21**, 3798-3807. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2003.11.069>

- [23] Shi, Y., Au, J.S., Thongprasert, S., Srinivasan, S., Tsai, C.M., Khoa, M.T., *et al.* (2014) A Prosective, Molecular Epidemiology Study of EGFR Mutations in Asian Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer of Adenocarcinoma Histology (PIONEER). *Journal of Thoracic Oncology*, **9**, 154-162. <http://dx.doi.org/10.1097/JTO.0000000000000033>
- [24] Kris, M.G., Johnson, B.E., Kwiatkowski, D.J., Iafrate, A.J., Wistuba, I.I., Aronson, S.L., *et al.* (2011) Identification of Driver Mutations in Tumor Specimens from 1,000 Patients with Lung Adenocarcinoma: The NCI's Lung Cancer Mutation Consortium (LCMC). *Journal of Clinical Oncology*, **29**, abstr CRA7506.
- [25] Mok, T.S., Wu, Y.L., Thongprasert, S., Yang, C.H., Chu, D.T., Saijo, N., *et al.* (2009) Gefitinib or Carboplatin-Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma. *The New England Journal of Medicine*, **361**, 947-957. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0810699>
- [26] Shi, Y.K., Zhang, L., Liu, X.Q., Zhou, C.C., Zhang, L., Zhang, S.C., *et al.* (2013) Icotinib versus Gefitinib in Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (ICOGEN): A Randomised, Double Blind Phase 3 Non-Inferiority Trial. *The Lancet Oncology*, **14**, 953-961. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70355-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70355-3)
- [27] Kelleher, F.C. and McDermott, R. (2010) The Emerging Pathogenic and Therapeutic Importance of the Anaplastic Lymphoma Kinase Gene. *European Journal of Cancer*, **46**, 2357-2368. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2010.04.006>
- [28] Kim, D.W., Ahn, M.J., Shi, Y., De Pas, T.M., Yang, P.-C., Riely, G.J., *et al.* (2012) Results of a Global Phase II Study with Crizotinib in Advanced ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC). *Journal of Clinical Oncology*, **30**, abstr 7533.
- [29] Khorana, A.A., Ryan, C.K., Cox, C., Eberly, S. and Sahasrabudhe, D.M. (2003) Vascular Endothelial Growth Factor, CD68, and Epidermal Growth Factor Receptor Expression and Survival in Patients with Stage II and Stage III Colon Carcinoma: A Role for the Host Response in Prognosis. *Cancer*, **97**, 960-968. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.11152>
- [30] Hebbbar, M., Wacrenier, A., Desauw, C., Romano, O., Cattani, S., Triboulet, J.P. and Pruvot, F.R. (2006) Lack of Usefulness of Epidermal Growth Factor Receptor Expression Determination for Cetuximab Therapy in Patients with Colorectal Cancer. *Anti-Cancer Drug*, **17**, 855-857. <http://dx.doi.org/10.1097/01.cad.0000217425.44584.9f>
- [31] Schmoll, H.J., Cartwright, T., Tabemero, J., Nowacki, M.P., Figer, A., Maroun, J., *et al.* (2007) Phase III Trial of Capecitabine plus Oxaliplatin as Adjuvant Therapy for Stage III Colon Cancer: A Planned Safety Analysis in 1,864 Patients. *Journal of Clinical Oncology*, **25**, 102-109. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2006.08.1075>
- [32] 张晓东. 结直肠癌分子靶向治疗的进展[J]. 医学综述, 2009, 15(14): 2122-2123.
- [33] Jonker, D.J., O'Callaghan, C.J., Karapetis, C.S., Zalberg, J.R., Tu, D., Au, H.-J., *et al.* (2007) Cetuximab for the Treatment of Colorectal Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **357**, 2040-2048. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa071834>
- [34] Bokemeyer, C., Bondarenko, I., Hartmann, J.T., De Braud, F.G., Volovat, C., Nippgen, J., Stroh, C., Celik, I. and Koralewski, P. (2008) KRAS Status and Efficacy of First-Line Treatment of Patients with Metastatic Colorectal Cancer with FOLFOX with or without Cetuximab: The OPUS Experience (Abstract). *Journal of Clinical Oncology*, **26**, 4000.
- [35] Cheng, L., Eng, C., Nieman, L.Z., Kapadia, A.S. and Du, X.L. (2011) Trends in Colorectal Cancer Incidence by Anatomic Site and Disease Stage in the United States from 1976 to 2005. *American Journal of Clinical Oncology*, **34**, 573-580. <http://dx.doi.org/10.1097/COC.0b013e3181fe41ed>
- [36] 万德森, 刘晖. 第十三届世界胃肠道肿瘤大会: 贝伐单抗治疗结直肠癌新进展[J]. 肿瘤研究与临床, 2012, 24(1): 1-3.
- [37] 万德森. 贝伐单抗在转移性结直肠癌治疗中的应用[J]. 中国肿瘤临床, 2009, 36(23): 1374-1376.
- [38] Sunakawa, Y., Furuse, J., Okusaka, T., Ikeda, M., Nagashima, F., Ueno, H., *et al.* (2013) Regorafenib in Japanese Patients with Solid Tumors: Phase I Study of Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics. *Investigational New Drugs*, **32**, 104-112. <http://dx.doi.org/10.1007/s10637-013-9953-8>
- [39] 焦力, 王书杰, 庄俊玲, 赵永强, 周道斌, 许莹, 韩冰, 张薇, 段明辉, 邹农, 朱铁楠, 沈悌. 亚砷酸和全反式维甲酸对急性早幼粒细胞白血病疗效和副作用的比较[J]. 中国医学科学院学报, 2009, 31(5): 555-558.
- [40] Pfreundschuh, M., Trtimpfer, L., Osterborg, A., Pettengell, R., Trneny, M., Imrie, K., *et al.* (2006) CHOP-Like Chemotherapy plus Rituximab versus CHOP-Like Chemotherapy Alone in Young Patients with Good-Prognosis Diffuse Large-B-Cell Lymphoma: A Randomised Controlled Trial by the Mab Thera International Trial (MInT) Group. *The Lancet Oncology*, **7**, 379-391. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(06\)70664-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(06)70664-7)
- [41] Feugier, P., Van Hoof, A., Sebban, C., Solal-Celigny, P., Bouabdallah, R., Fermé, C., *et al.* (2005) Long-Term Results of R-CHOP Study in the Treatment of Elderly Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *Journal of Clinical Oncology*, **23**, 4117-4126. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2005.09.131>

- [42] Peyrade, F., Jardin, F., Thieblemont, C., Thyss, A., Emile, J.-F., Castaigne, S., *et al.* (2011) Attenuated Immunotherapy Regimen (R-miniCHOP) in Elderly Patients Older than 80 Years with Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Multicenter Single-Arm Phase 2 Trial. *The Lancet Oncology*, **12**, 460-468. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70069-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70069-9)
- [43] Tan, D. and Horning, S.J. (2008) Follicular Lymphoma: Clinical Features and Treatment. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, **22**, 863-882. <http://dx.doi.org/10.1016/j.hoc.2008.07.013>
- [44] Czuzeman, M.S., Grillo-LoPez, A.J., White, C.A., Saleh, M., Gordon, L., LoBuglio, A.F., Jonas, C., Klippenstein, D., Dallaire, B. and Varns, C. (1999) Treatment of Patients with Low Grade B Cell Lymphoma with the Combination of Chimeric Anti-CD20 Monoclonal Antibody and CHOP Chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, **17**, 268-276.
- [45] Du, J.M., Yang, H., Guo, Y.J. and Ding, J.P. (2009) Structure of the Fab Fragment of Therapeutic Antibody of Atumumab Provides Insights into the Recognition Mechanism with CD20. *Molecular Immunology*, **46**, 2419-2423. <http://dx.doi.org/10.1016/j.molimm.2009.04.009>
- [46] O'rien, S.G., Guilhot, F., Goldman, J.M., *et al.* (2008) International Randomized Study of Interferon Reigns ST1571 (IRIS) 7-Year Follow-Up: Sustained Survival, Low Rate of Transformation and Increased Rate of Major Molecular Response (MMR) in Patients with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) Treated with Imatinib (IM). *Blood*, **112**, abstr 186.
- [47] 王建祥, 黄晓军, 吴德沛, 胡建达, 刘霆, 胡豫, 等. 中国 15 家医院慢性粒细胞白血病发病状况及目前诊断治疗模式调查分析[J]. 中华血液学杂志, 2009, 30(11): 721-725.
- [48] Jiang, Q., Xu, L.P., Liu, D.H., Liu, K.-Y., Gale, R.P., Zhang, M.-J., *et al.* (2013) Imatinib Results in Better Outcomes than HLA-Identical Sibling Transplants in Young Persons with Newly Diagnosed Chronic Phase Chronic Myelogenous Leukemia. *Leukemia*, **27**, 2410-2413. <http://dx.doi.org/10.1038/leu.2013.159>
- [49] 黄晓军. 慢性髓性白血病的过去、现在和未来[J]. 中华血液杂志, 2014, 35(2): 89-91.