

# 肿瘤靶向治疗

# 什么是靶向治疗？

- 目前没有公认的定义
- 广义的靶向治疗：以肿瘤本身为靶的治疗，包括器官组织靶向、细胞靶向和分子靶向
- 肿瘤分子靶向治疗：利用肿瘤组织或细胞所具有的特异性(或相对特异的)结构分子作为靶点，使用某些能与这些靶分子特异结合的抗体、配体等达到直接治疗或导向治疗目的的一类疗法

# 传统化疗的缺点

- 对肿瘤细胞的非特异性杀伤
- 肿瘤细胞的耐药
- 疗效提高不明显
- 对某些类型肿瘤的治疗力不从心
- 毒副反应明显

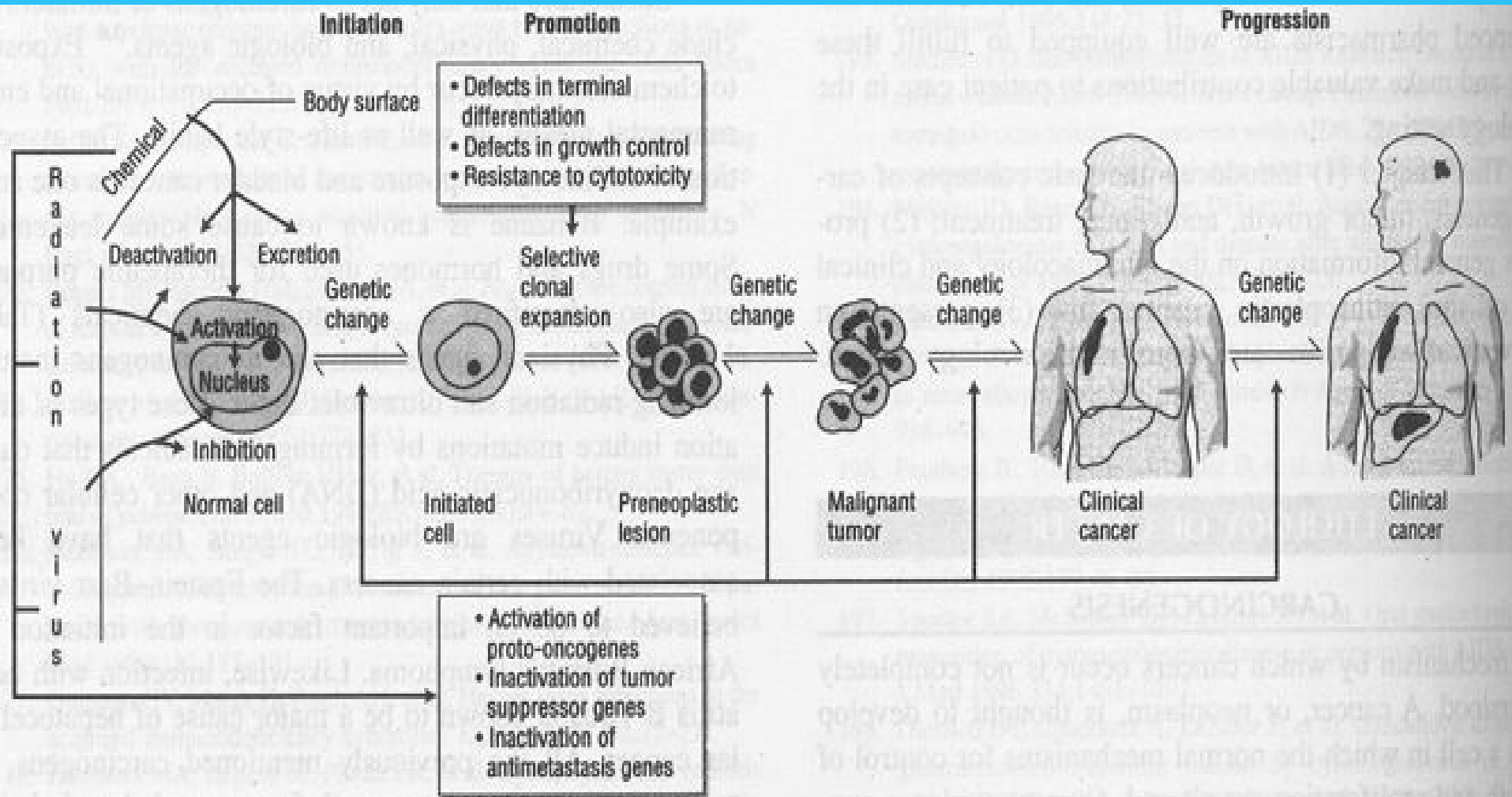
# 靶向药物的优点

- 对肿瘤细胞的选择性杀伤作用
- 具有更高的疗效
- 对肿瘤相关分子靶点的特异性作用
- 对耐药性细胞的杀伤作用

# 靶向药物与化疗药物的协同作用

- 以化疗的非选择性杀伤作用来杀灭缺乏特异靶点的肿瘤细胞
- 杀灭对化疗药物不敏感或耐药的细胞
- 清除微小残留病灶

# 癌症发生



# 肿瘤治疗的可能靶点

## 细胞信号靶点

细胞表面受体：ErbB-R家族，c-kit, 胰岛素样生长因子受体（IGF），整合素

细胞内因子：Ras, Raf, MAP激酶, PI3激酶, 蛋白激酶C, STAT, ALK, 粘附蛋白（FAK），JNK激酶

核转移蛋白因子：激素样受体如雌激素、雄激素受体, C/N-myc; NF- $\kappa$ B; Bcl-2; p53

细胞周期靶点：细胞周期素TKI, 细胞周期素

凋亡靶点：Bcl-2, NF- $\kappa$ B, p53, TRAIL, Fas

诱导分化靶点：维甲酸, 维生素D核激素受体

肿瘤新生血管靶点：VEGFR, 基质金属蛋白酶, 内皮素整合因子 $\alpha$ VB3, 新生血管抑制物, 血管抑制素、内皮抑制素)

转移靶点：基质金属蛋白酶, 化学因子受体

细胞表面抗原靶点：CD20, CD22, PSMA, CD52, MUC1, CD56, C242

其它潜在的重要靶点：法尼基酶, 蛋白酶20S, 端粒酶, DNA甲基化酶, 热休克蛋白Hsp-90

# 分子靶向治疗药物分类

- 按照分子量大小分类
  - 1) 小分子化合物：如易瑞沙等
  - 2) 大分子药物：如单克隆抗体
- 根据作用机制分类：
  - 1) 单克隆抗体：如美罗华
  - 2) 酪氨酸激酶抑制剂：如特罗凯
  - 3) 血管生成抑制剂：如贝伐单抗
  - 4) 细胞分化诱导剂：如维甲酸
  - 5) 其它：如 $^{131}\text{I}$ ，蛋白酶体抑制剂

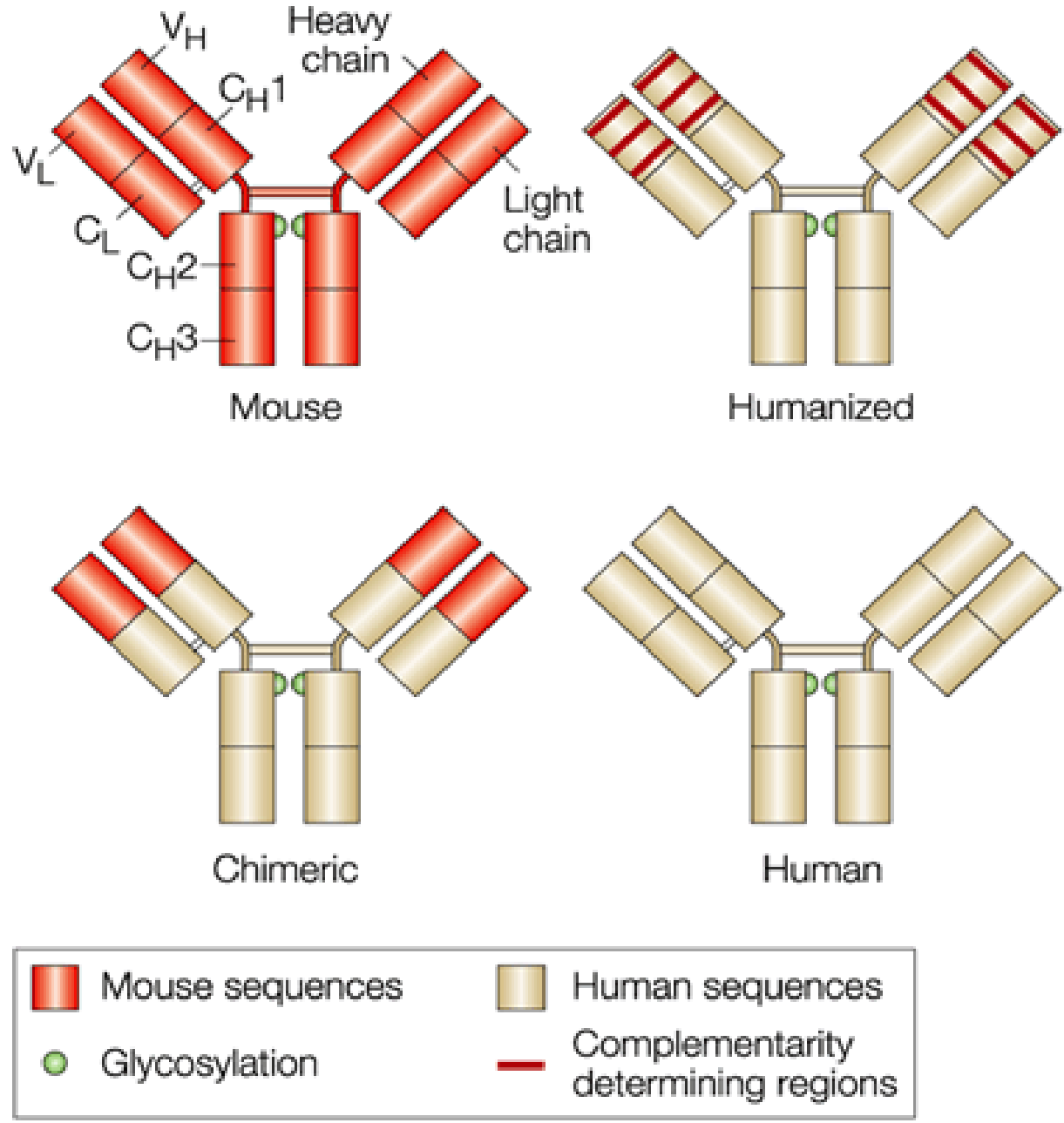


表 1 恶性肿瘤靶向治疗药物

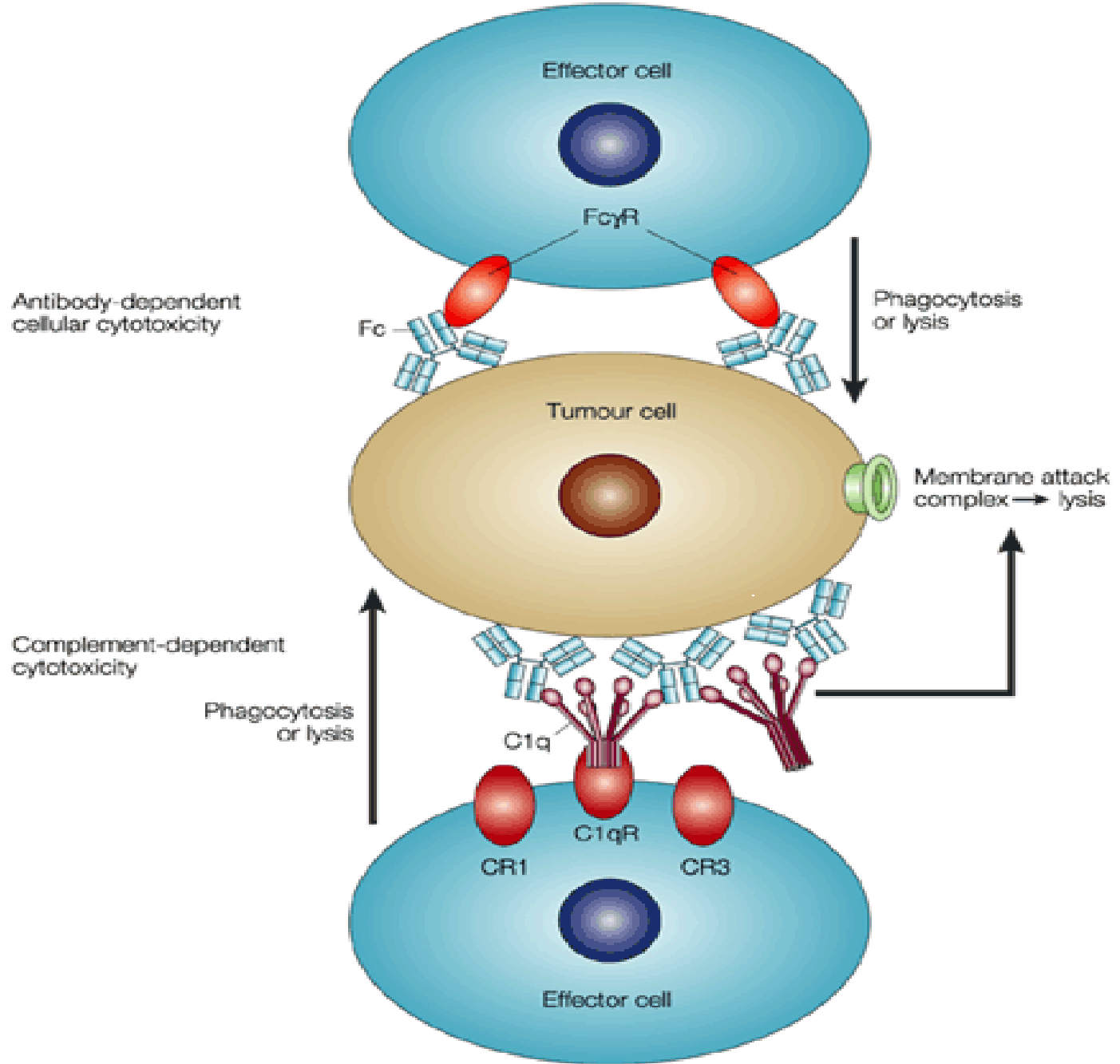
分子基础	药物名称	适应症
抗 Her-2/neu 单抗	Herceptin / trastuzumab	乳腺癌
抗 CD20 单抗	Mabthera / Rituxan / rituximab	NHL
抗 17-1A 单抗	Panorex / edrecolomab	直肠癌
抗 EGFR 单抗	IMC-C225 / cetuximab	多种实体瘤
抗 VEGF 单抗	Avastin / bevacizumab	肾细胞癌
内源性抗血管生成因子	Endostatin	
EGFR 酪氨酸激酶抑制剂	Iressa / gefitinib / ZD1839	乳腺癌
EGFR 酪氨酸激酶抑制剂	Tarceva / erlotinib / OSI-774	多种实体瘤
bcr-abl 酪氨酸激酶抑制剂	Gleevec / Glivec / imatinib	CML
法尼基转移酶抑制剂	Zarnestra / Tipifarnib / R115777	多种实体瘤及白血病
法尼基转移酶抑制剂	Sarasar / Lonafarnib / SCH66336	
蛋白酶小体抑制剂	Velcade / bortezomib / PS-341	多发性骨髓瘤等
a 蛋白激酶 C (PKCa) 抑制剂	Affinitac / LY-900003 / ISIS3521	
视黄酸 (RAR、RXR) 类似物	Targretin / Bexarotene / LGD1069	
环氧化酶-2 抑制剂	celecoxib / SC-58635	结肠癌
环氧化酶-2 抑制剂	rofecoxib	结肠癌
凋亡受体	TRAIL / Apo-2	多种实体瘤

# 单克隆抗体

单克隆抗体的分类

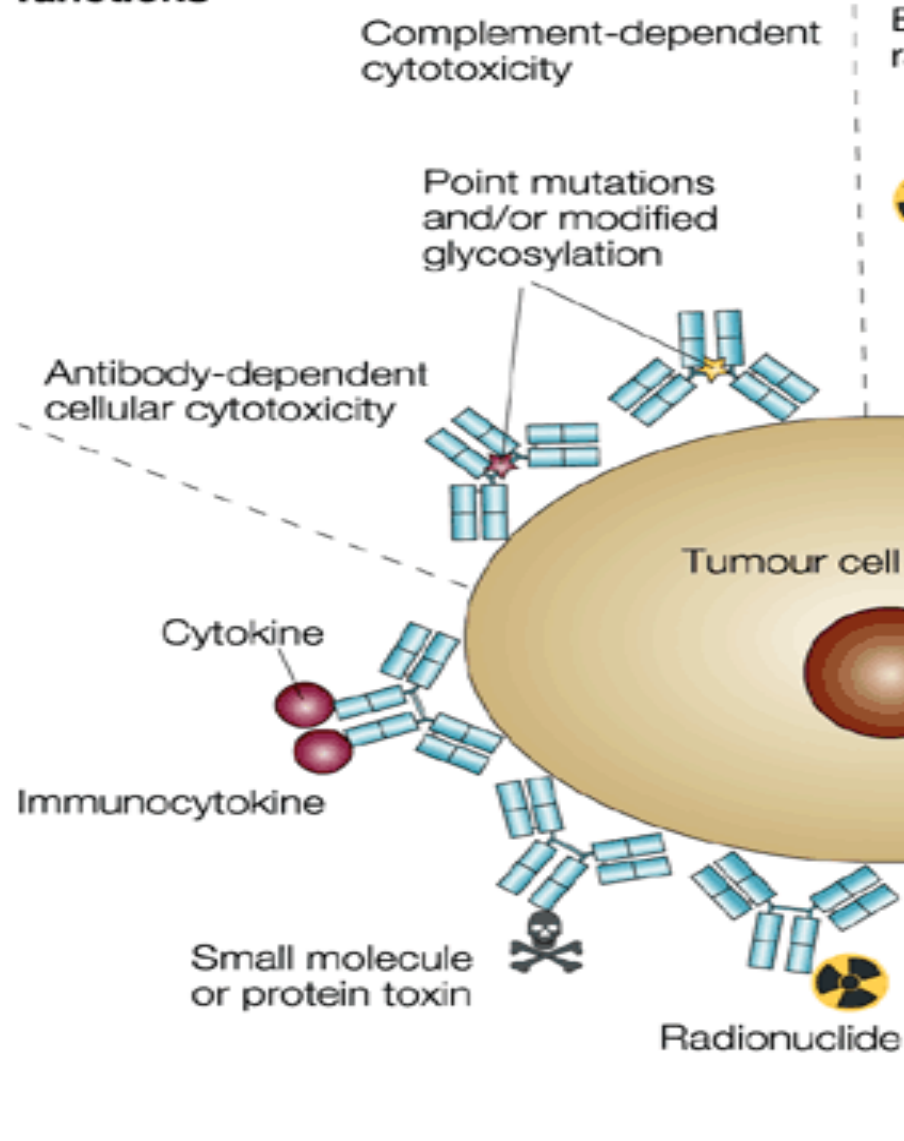


# 单克隆抗体抗肿瘤机制 (如下图)



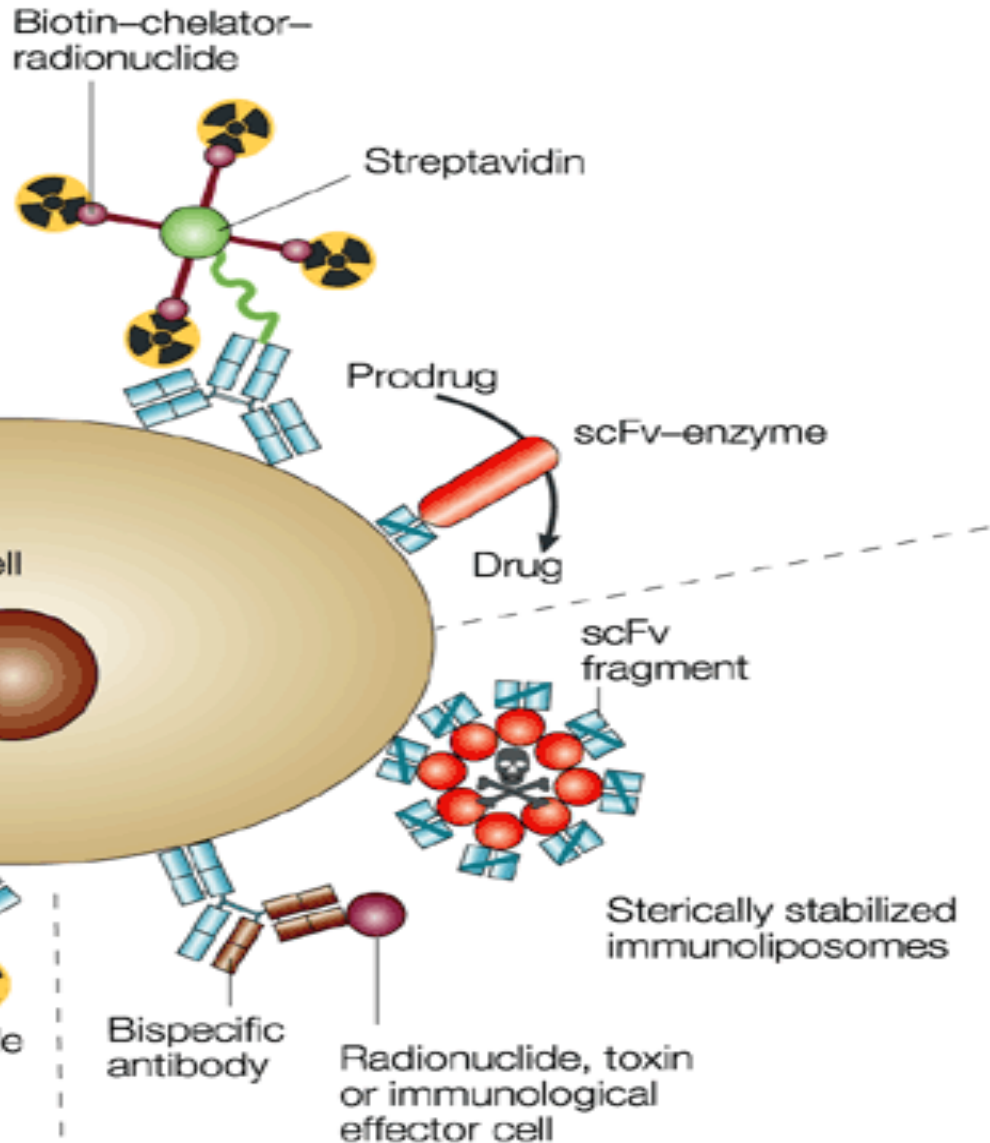
# 增强单克隆抗体抗肿瘤作用 (如下图)

**a Enhancing effector functions**



**b Direct arming**

**d Pre-targeting**



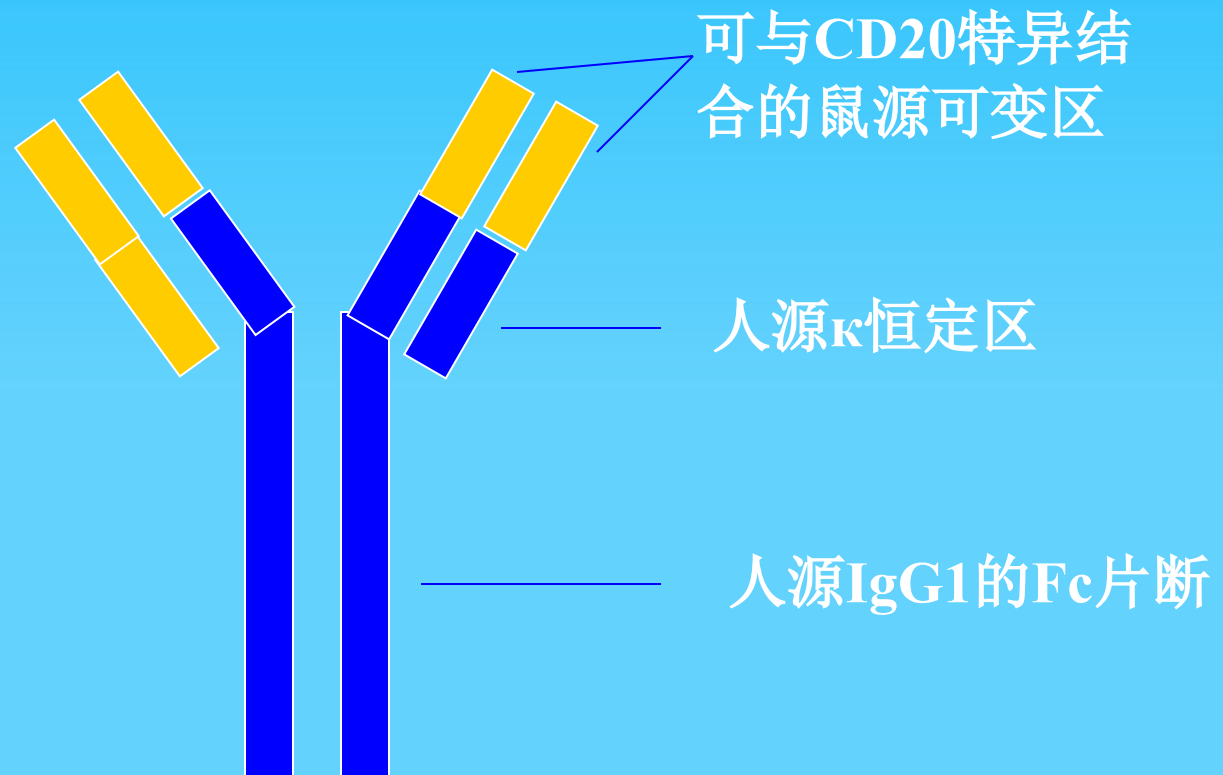
**c Indirect arming**

# 常见单克隆抗体

- 美罗华：CD20
- 赫赛汀：Her2
- 贝伐单抗：VEGF
- 爱必妥：EGFR



# 美罗华—抗CD20单克隆抗体



# 美罗华的作用机制

- ADCC—激活细胞毒T细胞，引起T细胞释放穿孔素，或通过Fas途径传导死亡信号引起细胞死亡
- CDC—抗体IgG的Fc片段可以通过经典途径激活补体，在细胞表面形成孔道，导致细胞死亡
- 与具有Fc受体的巨噬细胞结合，引起吞噬或调亡作用

# 美罗华

- 抗**CD20**的嵌合抗体， FAD批准的第一个肿瘤治疗的单克隆抗体；
- 用于下列疾病：
  - 1) CD20阳性DLBCL
  - 2) CD20阳性滤泡性NHL
- 375mg/m<sup>2</sup>, 与标准CHOP或者CVP联合， 8周期
- DLBCL联用CHOP方案3年无复发生存率53%， 单用CHOP为46%

# 泽娃灵 (Zevalin)

- 学名: Ibritumomab
- 2002年2月FDA批准上市
- 钇90 (90Y) 同位素标记的鼠源性抗CD20抗体
- 靶点: CD20抗原

# Zevalin—抗CD20与Y-90偶联物

- Y-90具有放射作用
  - 释放 $\beta$  射线
  - 作用距离5mm
  - 半衰期小时
- 主要引起循环B细胞的减少
  - 4周时外周血淋巴细胞中位数为0
  - 12周时开始恢复
  - 9个月的时候恢复到正常
  - IgG、IgA在治疗期间正常，IgM下降，至6个月时恢复

# Rituximab和Zevalin疗效比较的 III期临床研究

	Rituximab	Zevalin	P值
ORR%	56	80	0.002
CR%	16	30	0.04
有效持续时间 (月)	11.5+	10.9+	NSD

有效病例143例

# Bexxar (百克沙)

- 学名: Tositumaomab
- 2003年FDA批准上市
- I<sup>131</sup>标记的抗CD20鼠源单抗
- 靶点: CD20抗原
- 适应症: 小囊性NHL化疗复发或难治的患者

# 美罗塔 (Mylotarg)

- 学名: Gemtuzumab
- 2000年5月FDA批准上市
- 人源化抗体, 化疗药物卡奇霉素以 Gemtuzumab 为载体
- 靶点: CD33抗原
- 适应症: CD33阳性AML, 骨髓增生异常综合症



# 坎帕斯（Campath）

- 学名：Alemtuzumab
- 2001年5月FDA批准上市
- 人源性抗CD52的单克隆抗体
- 靶点：CD52抗原
- 适应症：B细胞慢性淋巴细胞白血病

# 赫赛汀

- 肿瘤细胞膜HER2分子受体
- 应用于**Her2过表达**的转移性乳腺癌
- 440mg/瓶，初次负荷量4mg/kg，90分钟内静脉输入，维持剂量为2mg/kg。
- 一线单药治疗IHC 3+病人的有效率达35%，有效者的中位疾病进展时间为个月，中位生存期达个月。
- 与紫杉醇 或者多西紫杉醇联用， 有效率较单用化疗提高将近1倍

# Panitumumab（帕尼单抗）

- 作用于表皮生长因子受体（EGFR），完全人源化单克隆抗体
- 治疗化疗失败后转移性结直肠癌患者

# 西妥昔单抗（爱必妥）

- 人表皮生长因子受体EGFR
- 与伊立替康联合用于伊立替康治疗失败的转移性结直肠癌
- 100mg/50ml/支，首剂400mg/m<sup>2</sup>，以后每周250 mg/m<sup>2</sup>，静脉输注
- 一线治疗有效率46.9% (对照38.7%)，二线16.4% (对照4.2%)，三线6.6% (安慰剂 0)

# CRYSTAL 研究: 研究设计

EGFR 表达的  
mCRC

随机

## 西妥昔单抗 + FOLFIRI

西妥昔单抗 IV 400 mg/m<sup>2</sup> d1,  
then 250 mg/m<sup>2</sup> weekly  
+ 伊立替康 (180 mg/m<sup>2</sup>)  
+ 5-FU (400 mg/m<sup>2</sup> bolus +  
2400 mg/m<sup>2</sup> as 46-hr  
continuous infusion)  
+ FA every 2 weeks

## FOLFIRI

伊立替康 (180 mg/m<sup>2</sup>)  
+ 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> bolus +  
2400 mg/m<sup>2</sup> as 46-hr  
continuous infusion)  
+ FA every 2 weeks

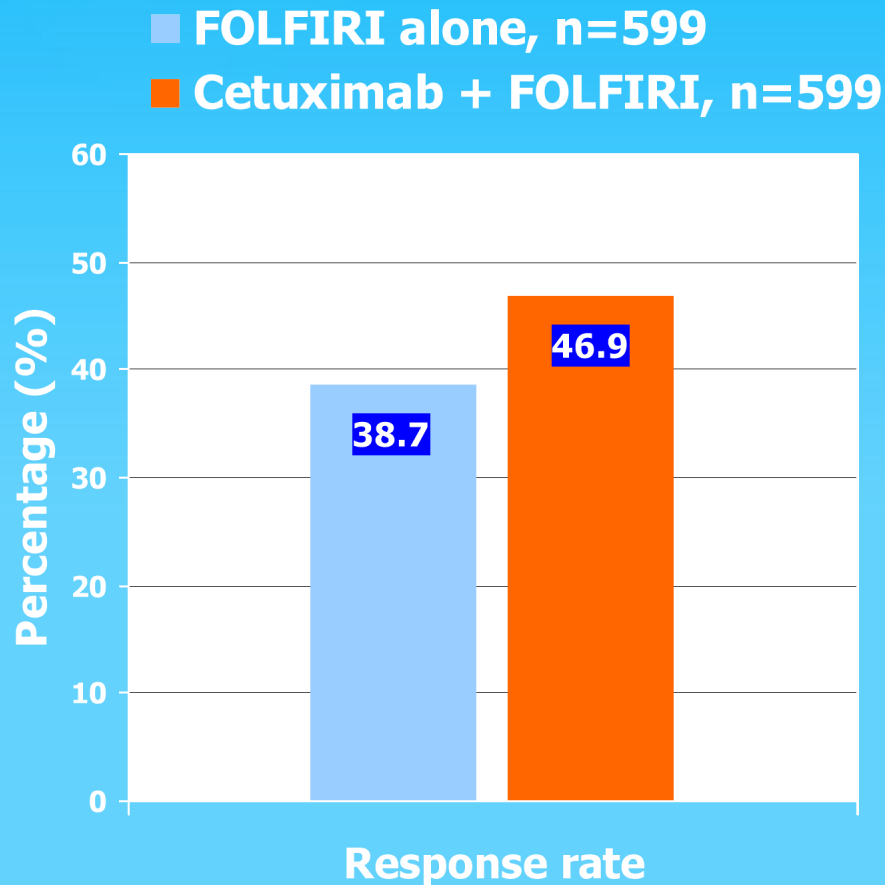
## 分层因素:

- 种族
- ECOG PS

## 患者群:

- 随即分组的患者 n=1217
- 安全性评价人群 n=1202
- ITT 人群: n=1198

# CRYSTAL 研究: 独立评估的有效率

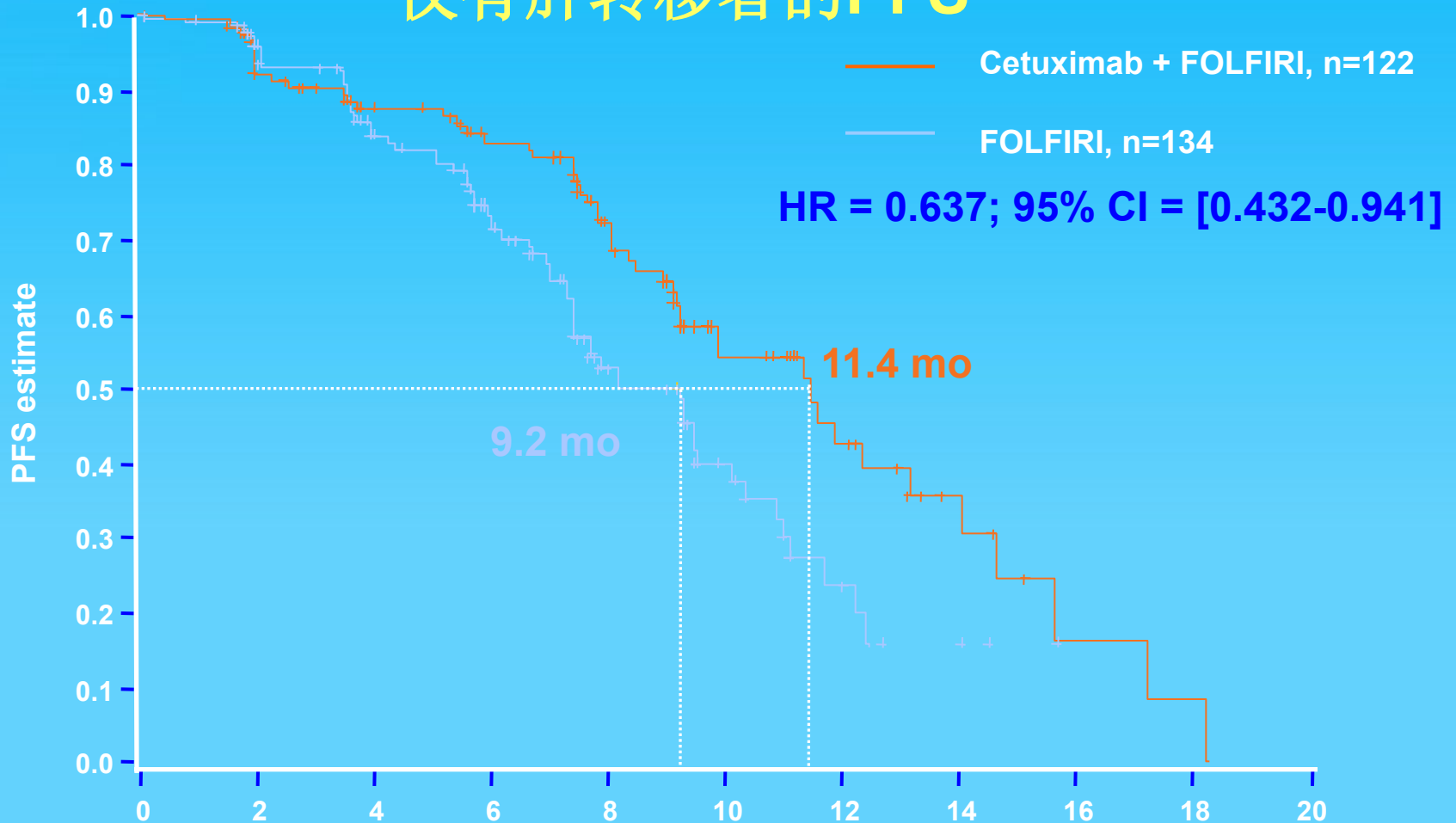


	FOLFIRI %	Cetuximab + FOLFIRI %
CR	0.3	0.5
PR	38.4	46.4
SD	46.7	37.4
PD	9.0	8.8
<b>ORR</b>	<b>38.7</b>	<b>46.9</b>
<b>95%CI</b>	<b>[34.8 - 42.8]</b>	<b>[42.9 - 51.0]</b>
<b>DCR**</b>	<b>85.5</b>	<b>84.3</b>

\*Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test \*\* DCR: 疾病控制率



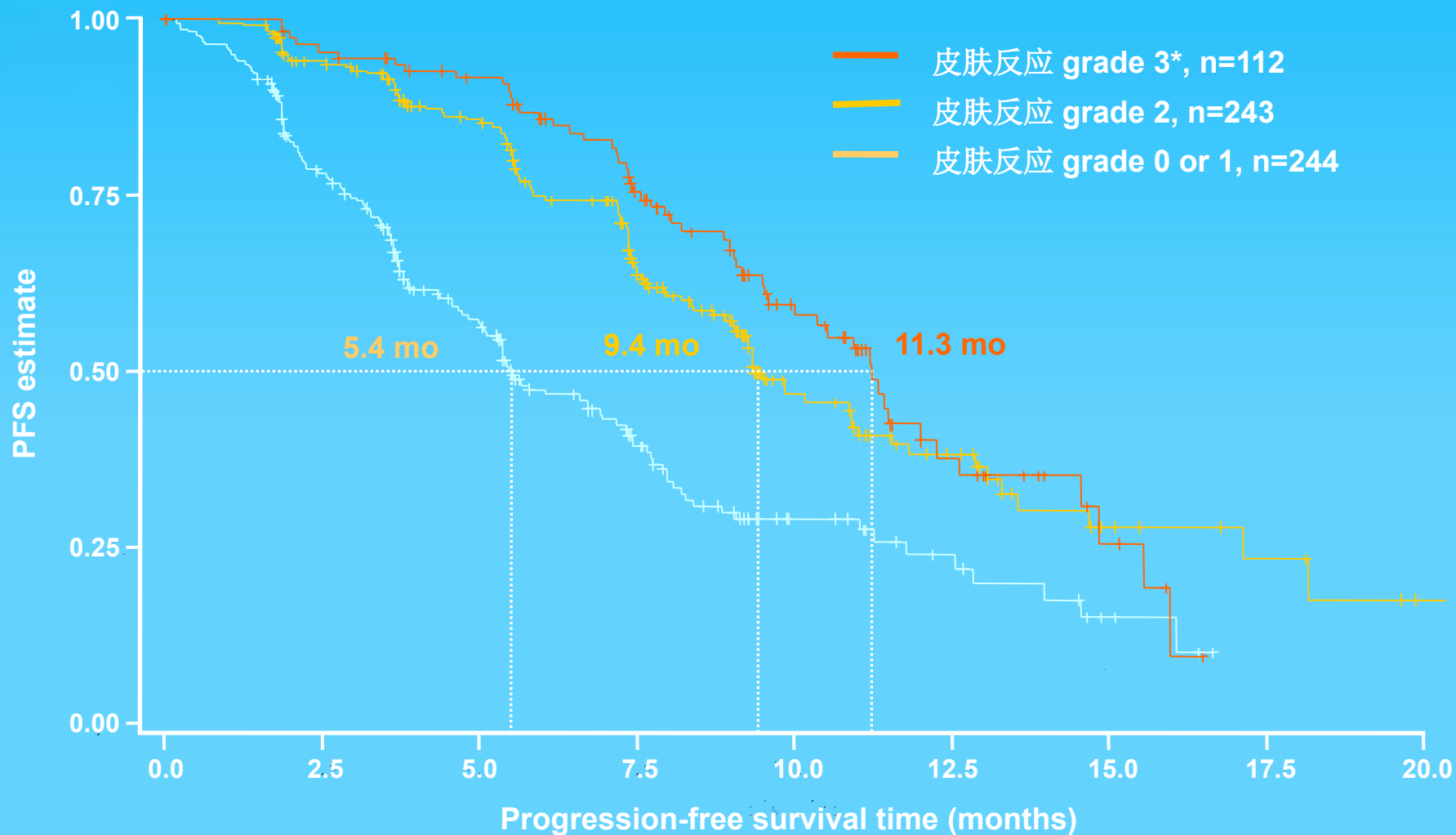
# CRYSTAL 研究亚组分析: 仅有肝转移者的PFS



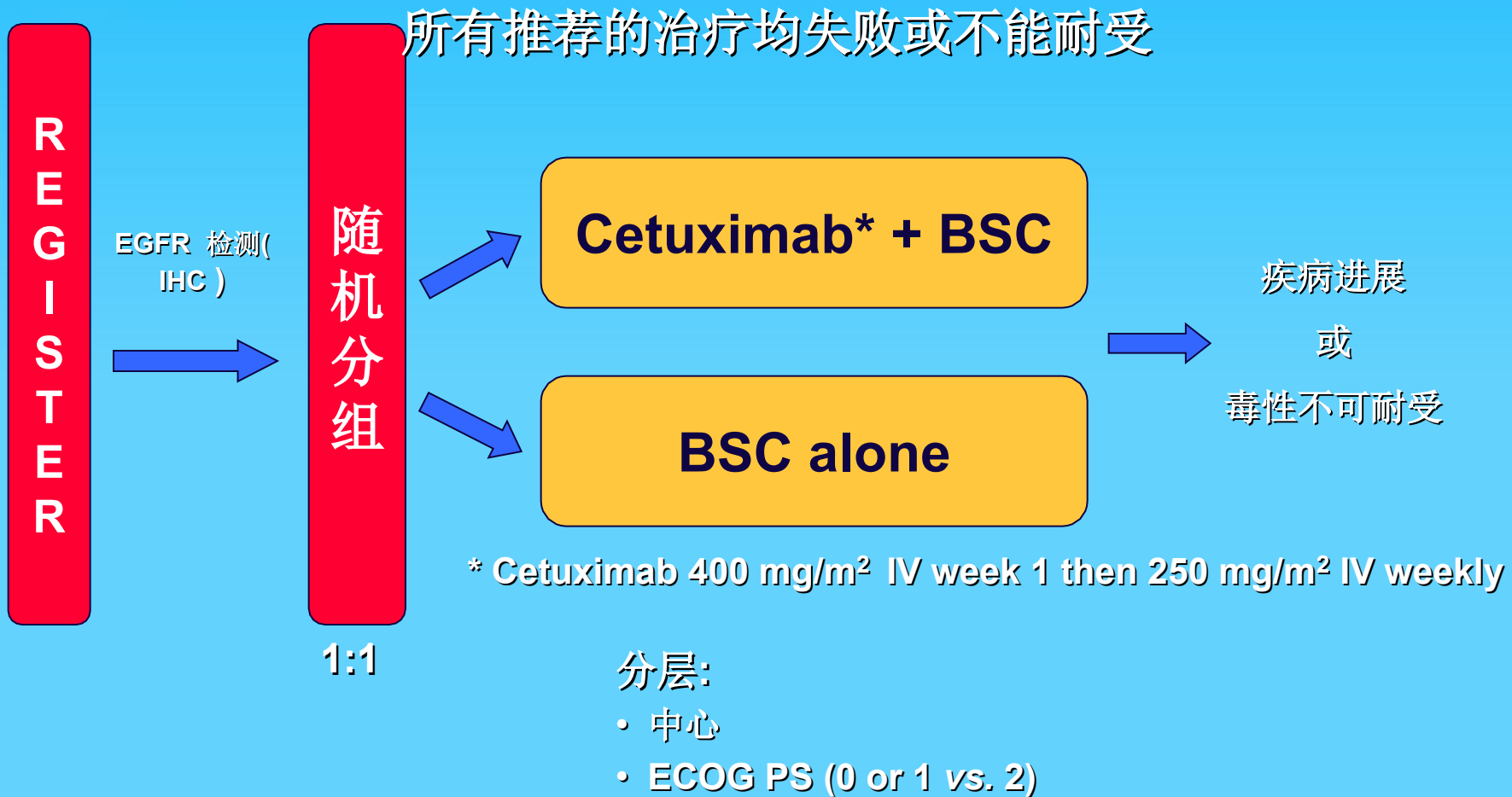
<u>Subjects at risk</u>		Progression-free survival time (months)										
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	
FOLFIRI alone	134	115	93	68	36	18	6	3	7	4	1	
Cetuximab + FOLFIRI	122	100	84	74	51	26	15	6	2	1	1	



# CRYSTAL 研究亚组分析： 西妥昔单抗组根据皮肤反应分级的PFS



\* 未观察到4级皮肤反应

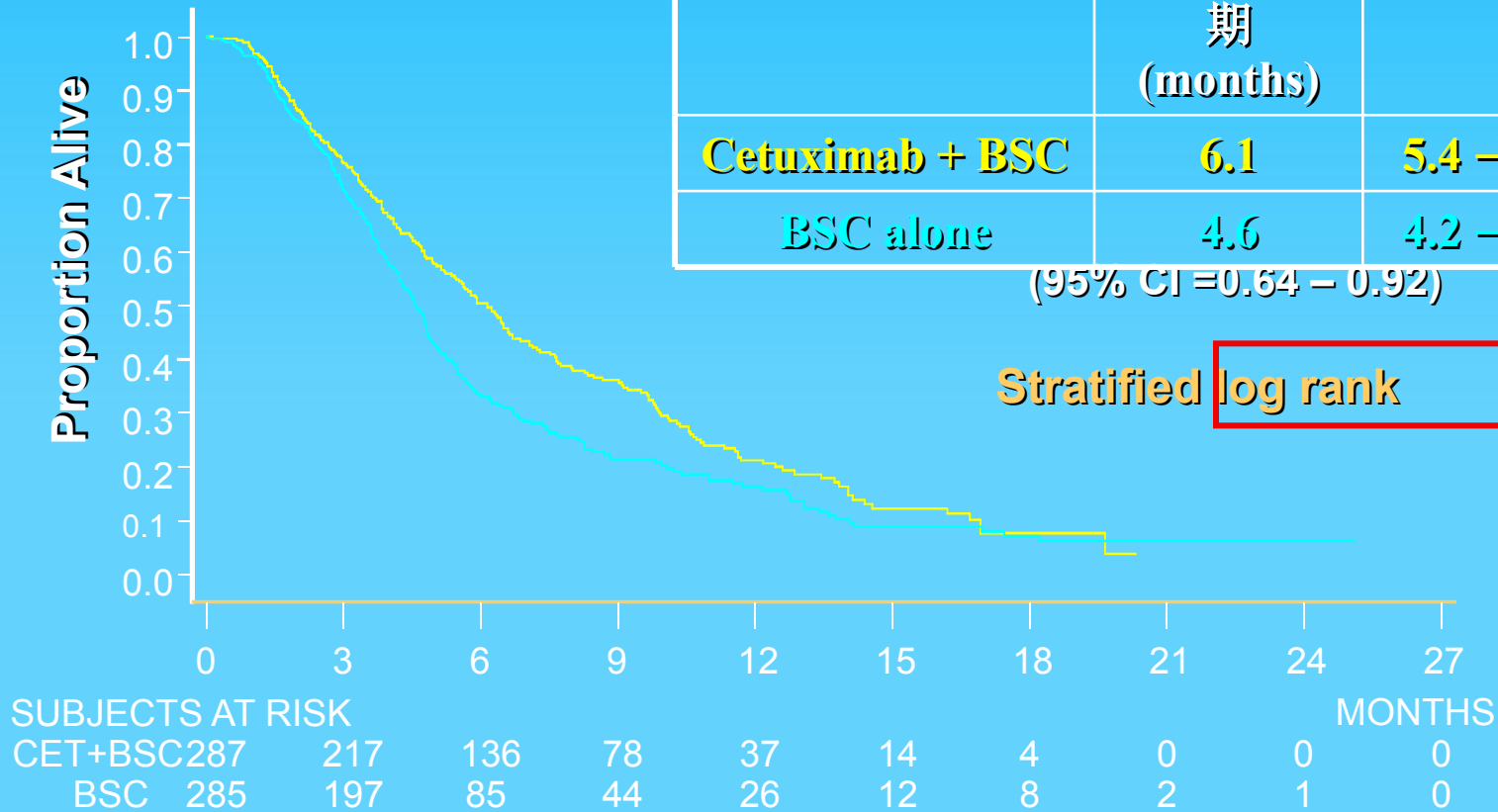


# NCIC CTG CO.17: 总生存(OS)

研究组	中位生存期 (months)	95% CI
<b>Cetuximab + BSC</b>	<b>6.1</b>	<b>5.4 – 6.7</b>
<b>BSC alone</b>	<b>4.6</b>	<b>4.2 – 4.9</b>

(95% CI = 0.64 – 0.92)

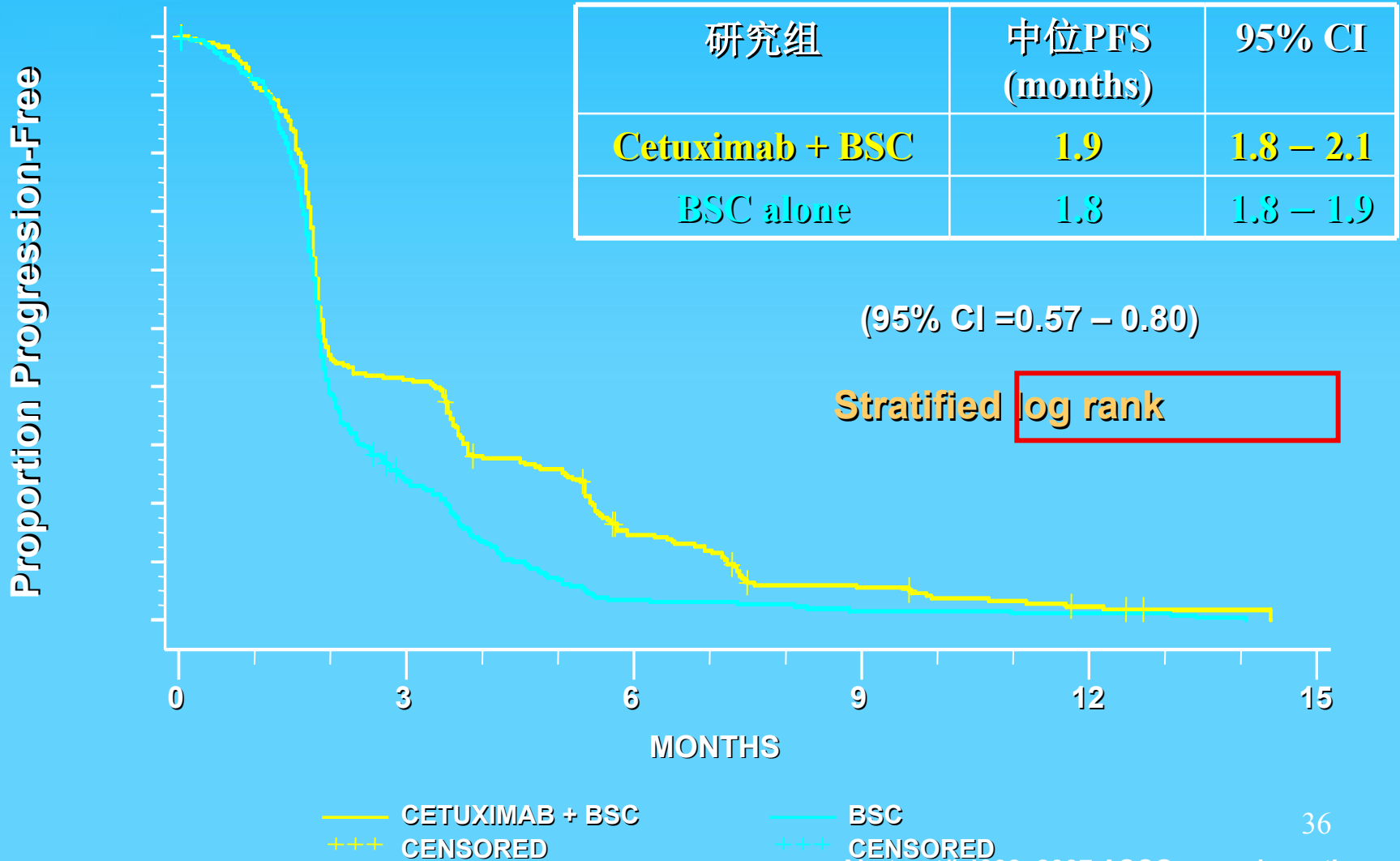
Stratified **log rank**



— CETUXIMAB + BSC  
+++ CENSORED

— BSC  
+++ CENSORED

# 研究: PFS

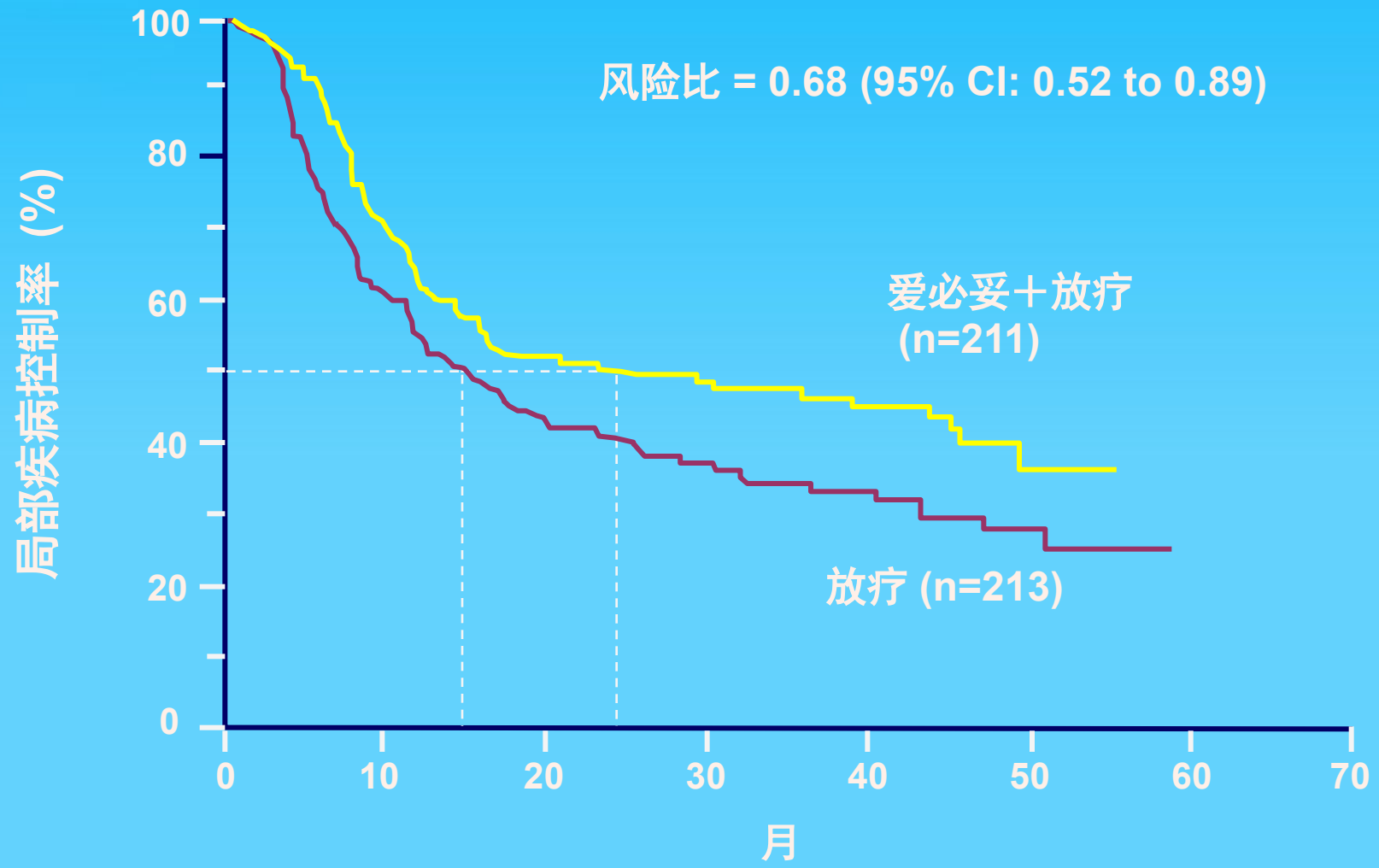


# 西妥昔单抗（爱必妥）

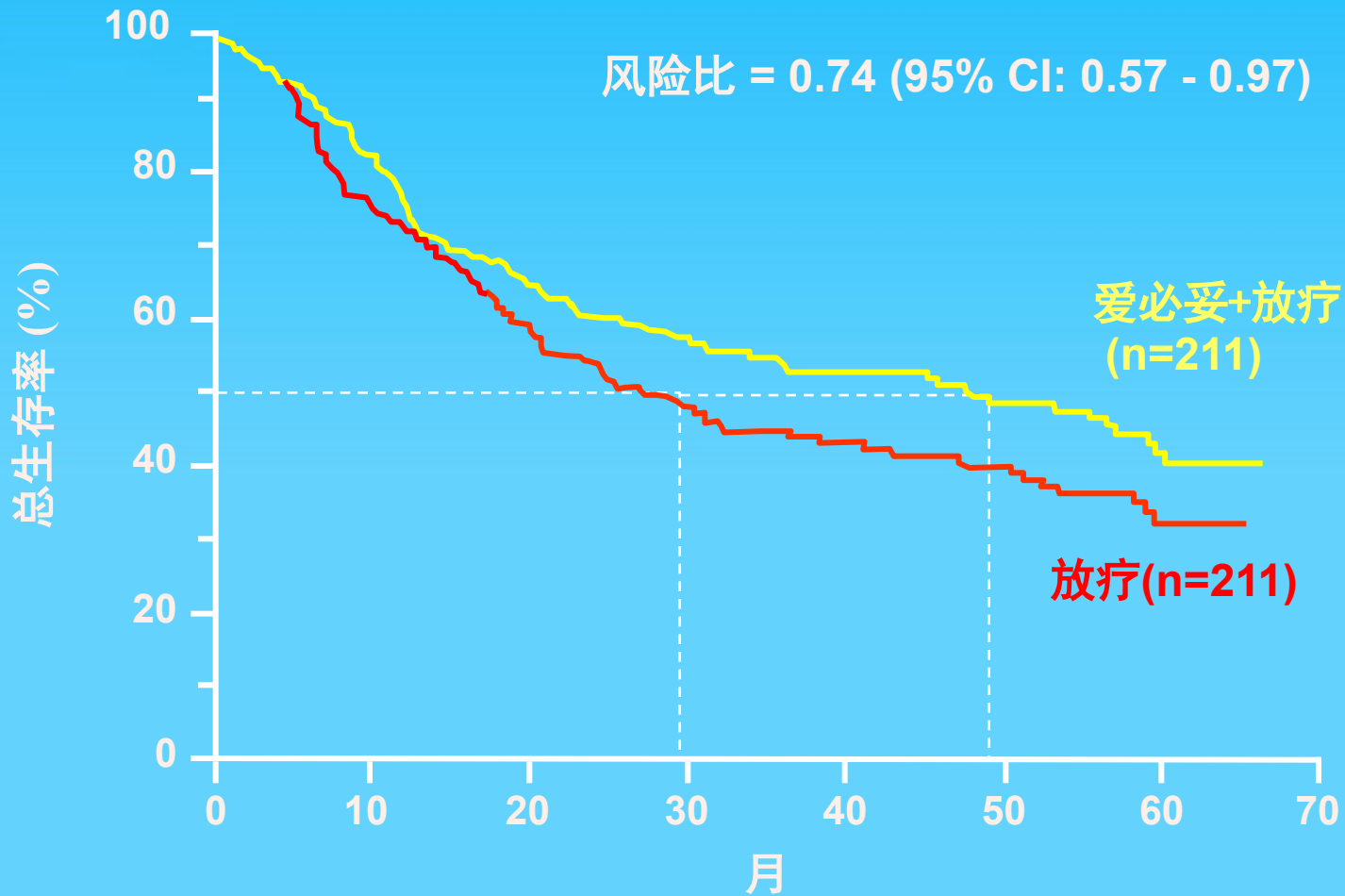
- 头颈部鳞癌**BONNER**研究（III期）：

西妥昔单抗联合放疗用于局部晚期头颈部鳞癌的中位局部控制时间和中位生存期（个月和个月）均显著高于单纯放疗（个月和个月）；

# BONNER研究一局部疾病控制率



# BONNER研究—总生存期



# 西妥昔单抗（爱必妥）

- 头颈部鳞癌：
- EXTREME研究显示，西妥昔单抗联合化疗用于未经治疗的复发和/或转移性头颈部鳞癌的中位生存期显著高于单纯化疗（个月个月）
- 目前西妥昔单抗用于头颈部鳞癌的适应证已在和欧盟获得批准。



以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/375040124112011304>