

近 5 年全球抗肿瘤药物研发现状(I)

方 罗¹, 吴盈盈², 张 翀², 林能明¹

(1.浙江省肿瘤医院, 浙江 杭州 310022; 2.浙江大学城市学院, 浙江 杭州 310015)

摘 要:近年来,随着肿瘤药理、分子药理学研究的飞速发展,全球肿瘤药物研发活跃,新型细胞毒药物、内分泌治疗药物、免疫治疗药物、基因药物和分子靶向药物等各类抗肿瘤药物纷纷上市或进入临床研究。全文就近年上市或进入Ⅲ期临床的新型抗肿瘤药物作一综述。

关键词:抗肿瘤药物;新药;临床研究

中图分类号:R730.5 **文献标识码:**A **文章编号:**1004-0242(2013)07-0562-08

doi:10.11735/j.issn1004-0242.2013.07.A011

Research Progress in Antitumor Agents in the World in Recent Five Years (I)

FANG Luo¹, WU Ying-ying², ZHANG Chong², et al.

(1.Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China;

2.City College Zhejiang University, Hangzhou 310015, China)

Abstract: Recently, with the rapid development of cancer pharmacology and molecular pharmacology, a number of anti-cancer agents including novel cytotoxic drugs, endocrine drugs, immunotherapy drugs, genetic drugs and molecular targeted drugs have entered into clinical trials or being machandised into the market. In this paper, the majority of these novel agents is reviewed.

Key words: antitumor agents; new drug; clinical trial

肿瘤药物治疗开始于 20 世纪 40 年代^[1], 经过 70 年发展, 目前全球临床应用的抗肿瘤药物约 100 种。进入 21 世纪, 随着现代医学的发展、肿瘤分子机制研究的深入、现代生物医药技术的成熟, 全球抗肿瘤药物研发硕果累累。2009 年至今, 美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)或欧洲药品审评署(European Medicines Agency, EMEA)正式批准上市的抗肿瘤药物有 40 种。据我们的不完全统计, 目前全球正处于临床研究阶段的抗肿瘤候选新药有 450 多种, 共涉及 2 850 余项临床研究, 其中Ⅲ期临床研究共 223 项, 涉及新药 80 余种。本文就近 5 年通过 FDA 或 EMEA 等机构正式批准用于临床、或正在评估有望被批准用于临床及部分正处于Ⅲ期临床研究抗肿瘤新药作一简述, 供医、药、护及科研人员参考。

收稿日期: 2013-05-14

基金资助: 浙江省卫生高层次创新人才培养工程项目[浙卫发(2010)190号]

通讯作者: 林能明, E-mail: lnm1013@163.com

1 细胞毒药物

细胞毒药物是经典的抗肿瘤药物, 疗效肯定。细胞毒化合物仍是目前化疗的基础药物。近年, 通过将细胞毒药物与具有肿瘤靶向作用的生物大分子偶合, 增强细胞毒药物的靶向作用, 成为细胞毒抗肿瘤药物研发的新趋势。

1.1 新细胞毒化合物

新型抗代谢药物, 普拉曲沙(pralatrexate, 商品名 Folutyn)是 Allos Therapeutics 公司开发的甲氨蝶呤衍生物。作为叶酸靶向制剂, 该药不仅能完全抑制二氢叶酸还原酶, 还可竞争性抑制叶酰聚谷氨酰合成酶, 阻断胸腺嘧啶及其他依赖单碳转移的生物分子的合成, 通过干扰 DNA 合成, 促使肿瘤细胞凋亡。2009 年 9 月 24 日, 经 FDA 批准为治疗复发性或化疗耐受性的外周 T 细胞淋巴瘤的孤儿药(orphan drug)。普拉曲沙治疗其他治疗无效的外周 T 细胞淋

淋巴瘤(peripheral T-cell lymphoma, PTCL)的有效率近27%(CR 8%、PR 18%),疗效平均持续时间为9.4个月^[2]。剂量限制毒性为口炎和外周神经病变。给药时定期肌注维生素B₁₂,口服叶酸可减轻治疗相关的血液学毒性和黏膜炎。该药对霍奇金淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤、膀胱癌以及非小细胞肺癌(NSCLC)也均有疗效。

Elacytarabine(CP-4055)是Clavis公司以该公司特有的酯化载体技术构建的阿糖胞苷反油酸衍生物。Elacytarabine在体内具有长循环特征,能逆转阿糖胞苷的耐药性。II期临床数据显示,Elacytarabine治疗急性骨髓性白血病(acute myeloid leukemia, AML)的半年生存率为43%,中位生存期为5.3个月,而对照组为1.5个月^[3]。目前,该药治疗AML的III期研究(CLAVELA试验)也已启动。

米铂(Miriplatin,商品名Miripla)是日本住友制药株式会社开发的脂溶性铂类抗癌药。2009年10月16日获日本厚生劳动省批准治疗肝癌。由于米铂为脂溶性药物,与碘化油或脂肪酸乙酯碘等介入载体亲和性高,可克服其他铂类药物因脂溶性差难以介入使用的局限。2010年1月20日,米铂及其专用混悬液同时上市销售。该产品将米铂水合物混悬于4 ml载体(脂肪酸乙酯碘)中,用于肝脏介入给药。临床研究显示,米铂介入治疗与对照组(Zinostatin stimalamer)相比疗效相当,2年和3年生存率分别为75.9%和70.3%,58.4%和48.7%;中位生存期分别为3.7年和2.8年,但介入相关的肝血管损伤显著性减少^[4]。

雪兰诺公司的新型烷化剂TH-302是利用肿瘤部位普遍缺氧的特点设计的靶向细胞毒药物,该药物仅在严重缺氧的肿瘤部位被激活,释放出溴代异磷酰胺,与DNA链发生不可逆的交联,干扰DNA合成。据美国Threshold制药在2012年ESMO(European Society for Medical Oncology)年会上发布的IIb期临床试验结果显示,与吉西他滨单药相比,TH-302与吉西他滨联合治疗胰腺癌可使疾病恶化的风险降低39%,提升患者的中位无进展生存期(5.6个月 vs 3.6个月, $P=0.005$)^[5]。最常见副作用是皮肤黏膜毒性和骨髓抑制作用。

米托蒽醌衍生物匹杉琼(pixantrone, Cell Therapeutics公司)是新开发的蒽环类抗肿瘤药物,降低

了蒽环类药物相关的心脏毒性。其作用机制与米托蒽醌相似,可嵌入细胞DNA,并抑制拓扑异构酶II(Topo II)产生细胞毒作用。该药单用和联合化疗治疗非霍奇金淋巴瘤的完全缓解率分别为20%和59%^[6]。该药耐受性良好,未见严重的心脏不良反应。EMA已授予其治疗弥漫性大B细胞淋巴瘤的孤儿药资格。目前,该药已向FDA提交治疗复发性、侵袭性NHL的上市申请。

Vosaroxin是Sunesis公司开发的喹诺酮类衍生物,通过直接损伤DNA和抑制Topo II产生双重细胞毒作用。与现有Topo II抑制酶不同,Vosaroxin不是P糖蛋白的底物,不易产生耐药,对蒽环类耐药肿瘤仍有效。该药对铂类化合物耐药卵巢癌、复发和难治性白血病和老年AML患者的总有效率分别为11%、30%和35%^[7]。目前正在进行III期试验(VALOR试验),与阿糖胞苷合用治疗复发和难治性白血病。

卡巴他赛(Cabazitaxel,商品名Jevtana,赛诺菲安万特公司)是一种半合成紫杉烷类药物,对多西他赛耐药肿瘤仍有效。该药于2010年6月和2011年3月分别在美国和欧洲上市,用于治疗激素抵抗性的转移性前列腺癌,成为首个多西他赛治疗无效前列腺癌的化疗药物。在III期试验(TROPIC试验)中,卡巴他赛组治疗前列腺癌总有效率为14.4%,米托蒽醌组总有效率为4.4%,中位生存期延长2.4个月(15.1个月 vs 12.7个月, $P<0.0001$),中位无进展生存期延长1倍(2.8个月 vs 1.4个月, $P<0.0001$)^[8]。

艾日布林(Eribulin,商品名Halaven,卫材公司)为软海绵素B的大环酮类衍生物,属微管动力抑制剂,其甲磺酸盐对蒽环类和紫杉烷类无效的顽固性晚期乳腺癌患者均有良好效果。与常规化疗相比,艾日布林能延长乳腺癌患者的中位无进展生存期(13.1个月 vs 10.6个月, $P=0.041$)。治疗NSCLC患者的总生存期为9.4个月,其中紫杉烷类敏感和耐受患者的总生存期分别为12.6个月和8.9个月^[9]。2010年11月15日,FDA批准艾日布林用于治疗伴有转移的至少已接受过2种化疗药物的乳腺癌患者。

其他处于临床阶段的细胞毒类新化合物有三代喜树碱类药物AR-67(II期;恶性胶质瘤;Arno公司)、DNA交联剂Brostallicin(II期;NSCLC和头颈部肿瘤;Cell Therapeutics公司)、 β -微管蛋白聚合抑制剂

AEZS-112(I期;实体瘤;Aeterna Zentaris公司)、Topo I抑制剂GZ402674(I期;实体瘤;赛诺菲安万特公司)、吉西他滨前药(I期;实体瘤;礼来公司)。

1.2 具有靶向功能的细胞毒药物复合物

为了减少细胞毒药物的全身毒性并提高疗效,将药物与具有肿瘤靶向作用的生物分子偶联,构建细胞毒—生物靶向偶联物。复合物经靶向介导入胞后,在胞内的化学或酶解作用下释放出细胞毒性药物,实现高效的药物递送,成为细胞毒药物开发的新策略。目前,以单克隆抗体—药物偶联物(antibody-drug conjugates,ADC)的开发最为成熟。目前已有Adcetris和TDM1两个ADC药物获得FDA批准上市,Inotuzumab Ozogamicin、AEZS-108和Vintafolide多个靶向—细胞毒药物进入III期研究。

美国Seattle Genetics公司的Brentuximab vedotin(商品名Adcetris,SGN-35)是首个上市的ADC,分别于2011年8月和2012年10月在美国和欧洲上市。该药是单抗CAC10经缬氨酸-瓜氨酸肽偶联细胞毒药物MMAE(monomethyl auristatin E)形成的复合物。CAC10是靶向CD30的抗体,CD30只表达在霍奇金淋巴瘤(HL)和间变性大细胞淋巴瘤(ALCL)等某些血液系统肿瘤表面。经Adcetris治疗后,95%HL患者肿瘤缩小,总缓解率为75%,83%有淋巴瘤B症状的患者症状得到缓解;而治疗难治性/复发性ALCL患者的总缓解率(ORR)、完全缓解率(CR)和部分缓解率(PR)分别为87%、57%和30%。97%患者肿瘤体积变小,90%有淋巴瘤B症状的患者症状得到缓解^[10]。

另一上市的ADC是基因泰克公司和日本中外制药株式会社联合开发的Trastuzumab emtansine(TDM1,2013年2月上市),将抗有丝分裂药物Maytansine的衍生物Emtansine(DM1)与由Her-2抗体曲妥珠单抗通过硫醚键结合而成,实现Her-2阳性肿瘤细胞靶向。由于TDM1具备Her-2抑制和细胞毒素的双重效应,该药治疗Her-2强阳性晚期乳腺癌III期结果令人兴奋:与标准治疗(拉帕替尼+卡培他滨)相比,TDM1有效率更高(43.6% vs 30.8%, $P<0.001$),能延长无进展生存时间(9.6个月 vs 6.4个月, $P<0.001$)和总生存时间(30.9个月 vs 25.1个月, $P<0.001$)。该药能够有效减少腹泻、恶心和呕吐等细胞毒药物不良反应的发生,治疗中除血小板减少症和

转氨酶升高之外的其他不良反应均较为温和^[11]。

聚谷氨酸紫杉醇(OPAXIO™,CT-2103;曾用名XYOTAX),是Cell Therapeutics公司开发的紫杉醇靶向制剂。该药将紫杉醇负载于聚谷氨酸载体,形成的复合物在循环和正常组织中稳定存在,到达肿瘤部位经组织蛋白酶B降解后释放出紫杉醇,实现瘤体靶向释药。III期临床研究表明,与吉西他滨和长春瑞滨相比,该药虽未能延长NSCLC患者的生存($HR=0.65$, $P=0.069$),但减少了3/4级中性粒细胞减少和贫血的发生^[12]。同时经聚合后,紫杉醇溶解度显著性增加,无需添加氧乙烷蓖麻油等助溶剂,避免了相关的过敏反应,输注时间也可缩短至10~20min。2012年10月,经FDA批准为治疗多型性神经胶质瘤的孤儿药。此外,该药针对卵巢癌的III期研究也在进行中。

Inotuzumab Ozogamicin又称CMC-544,是CD22抗体与抗肿瘤抗生素卡奇霉素(Calicheamicin)的偶联物。CD22受体表达于90%以上急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia,ALL)细胞表面。该药治疗ALL的总有效率为57%,其中完全缓解率和骨髓完全缓解率分别为18%和39%。而ALL的二线治疗有效率通常为20%~30%。该药常见副作用有发烧、低血压和肝损伤^[13]。

加拿大Aeterna Zentaris公司新药AEZS-108(AN-152),为多柔比星与促黄体激素释放激素(LHRH)激动剂[D-Lys⁶]LHRH的共轭物,通过[D-Lys⁶]LHRH的靶向介导作用实现多柔比星对子宫内膜癌、结直肠癌、黑色素瘤、淋巴瘤和肉瘤等LHRH受体高表达肿瘤的靶向递药。II期临床试验显示,单药治疗LHRH阳性的晚期或复发性子宫内膜癌6个疗程后,临床获益良好,治疗总有效率为74.4%(CR 5.1%,PR 25.6%,SD 43.6%),患者疾病进展时间和总生存期分别为7个月和14.3个月。治疗铂类耐药卵巢癌的有效率为38.1%(PR 11.9%;CR 26.2%),中位无进展生存和总生存时间分别为3.5个月和15.6个月。该药耐受性良好,不良反应主要为骨髓抑制、发热,未见明显的脑垂体和心脏毒性^[14]。目前,LHRH受体阳性晚期子宫内膜癌的III期临床研究正在进行中。

Endocyte公司的Vintafolide(EC145)是叶酸与去乙酰基长春碱单酰肼(DAVALBH)的共轭物,靶向

治疗卵巢癌和肺癌等叶酸受体高表达的恶性肿瘤。与聚乙二醇修饰的多柔比星脂质体联合给药,能延长铂类耐药卵巢癌患者的无进展生存时间(21.7周 vs 11.7周, $P=0.031$)。对于叶酸受体阳性患者,疗效更佳,无进展生存延长17.4周(24.0周 vs 6.6周, $P=0.018$)^[15]。该药治疗铂类耐药卵巢癌的Ⅲ期研究(PROCEED试验)和非小细胞肺癌的Ⅱ期研究(TARGET试验)均已进入患者招募阶段。该药的剂量限制性毒性为便秘,常见恶心、疲劳以及呕吐等不良反应。

除了以上已进入Ⅲ期研究的药物,BIND Biosciences公司的前列腺特异性膜抗原(PSMA)—多西他赛复合物也已进入Ⅱ期研究,治疗NSCLC、前列腺癌和膀胱癌。

2 内分泌治疗药物

内分泌治疗是前列腺癌、乳腺癌、卵巢癌等激素依赖性恶性肿瘤的重要治疗手段,具有给药方便、不良反应少、疗效持久等优点。2011年和2012年分别有阿比特龙(Cougar生物科技)和Enzalutamide(Xtandi公司)内分泌新药上市。

阿比特龙(商品名Zytiga, Cougar生物科技)是CYP17A1酶抑制剂,可抑制睾丸、肾上腺和恶性肿瘤等部位雄激素的合成,降低体内前列腺特异抗原(prostate specific antigen, PSA)水平。该药治疗多西他赛或去势治疗失败的前列腺癌患者的有效率为27%,中位进展时间为169天^[16]。2011年4月28日,该药通过FDA的快速审批程序,获批准与强的松联用治疗晚期转移性前列腺癌,用于先前接受过多西他赛化疗且去势治疗无效的前列腺癌患者。武田公司的同类产品,TAK-700(Orteronel)也进入了Ⅲ期临床研究,TAK-700是CYP17裂解酶17和20双重抑制剂,其抑制雄激素合成的作用更强大、选择性更高。给药3个月后,分别有86%和36%患者的PSA下降了50%和90%以上^[18]。

Medivation公司开发的Enzalutamide(MDV3100,商品名Xtandi)是最新上市的内分泌药物,于2012年8月上市用于治疗去势难治性前列腺癌。该药为非甾体类口服小分子雄激素受体(AR)拮抗剂,并不降低雄激素水平,通过竞争性抑制雄激素与受体的结合,阻断雄激素受体信号通路。Enzalutamide对于

雄激素受体过表达或其他抗雄激素药物无效的患者仍有效,可与多西他赛、阿比特龙、卡巴他赛、镭-223以及免疫治疗联合或序贯治疗,相关研究均已在进行中。Enzalutamide在Ⅲ期试验(AFFIRM研究)中显示出强劲的生存优势:这项研究纳入了1199例前列腺癌患者,与安慰剂相比Enzalutamide可延长患者的中位生存期(18.4个月 vs 13.6个月, $P<0.0001$),主要不良反应为疲劳、腹泻和热潮红^[17]。

3 免疫治疗药物

肿瘤免疫学治疗是通过激发或调动机体免疫系统,增强肿瘤微环境抗肿瘤免疫力,从而控制和杀伤肿瘤细胞,已发展成为继手术、化疗和放疗之后的第四种肿瘤治疗模式。目前主要有免疫调节剂、肿瘤免疫单抗和抗肿瘤疫苗等类别的免疫治疗药物均已在临床应用。

3.1 免疫调节剂

Pomalidomide(商品名Pomalyst)是Celgene公司继来那度胺和沙利度胺之后,开发的第三个免疫调节剂类药物。与前两药相比,Pomalidomide活性更强,因而给药剂量非常低,可降低周围神经病变和骨髓抑制等不良反应的风险。该药可用于治疗沙利度胺和来那度胺治疗无效的患者。临床研究显示Pomalidomide联合低剂量地塞米松可以明显延长患者生存,中位生存期为14.9个月,患者一年半生存率为44%^[18]。该药已于2013年2月经FDA批准用于治疗复发的或难治性多发性骨髓瘤。

百时美施贵宝公司的免疫治疗性单克隆抗体Ipilimumab(商品名Yervoy)于2011年3月上市,是近13年来FDA批准的首个晚期黑色素瘤新药。该药可阻断细胞毒性T淋巴细胞相关抗原-4(CTLA4),特异解除CTLA4与共刺激分子B7结合后对机体的免疫抑制,激活T细胞,产生抗肿瘤作用。Ipilimumab单药治疗黑色素瘤中位生存期为10.1个月,是首个能延长黑色素瘤生存期的药物;合用氮烯咪胺用于化疗无效且无法手术的转移性黑色素瘤,客观有效率和中位生存时间分别为14.3%、14.3个月,1、2、3年生存率分别为62%、24%和20%^[19]。

ABR-215050(Tasquinimod, CID 54682876)是Ipsen公司开发的小分子免疫治疗药物,通过抑制肿瘤生

长相关的免疫调节蛋白钙粒蛋白-B 而发挥抗肿瘤作用。II 期临床试验数据显示,治疗转移性前列腺癌的中位无进展生存延长 3 个月 (33.4 个月 vs 30.4 个月, $P=0.039$), 伴骨转移患者的中位总生存期延长 7.1 个月 (34.2 个月 vs 25.6 个月)^[20]。该药的前列腺癌 III 期临床研究现已启动。

BMS-936558 是靶向 T 细胞表面程序性死亡-1 (PD-1) 受体的单克隆抗体,通过抑制 PD-1 通路减少 T 细胞消耗,增强患者免疫力。I 期试验数据显示,该药对多数实体瘤有效(黑素瘤、肾癌和非小细胞肺癌的有效率分别为 28%、27%和 18%)。部分患者疗效可持续 12 个月以上^[21]。2012 年,百时美施贵宝公司陆续开展了系列的 III 期研究,评价 BMS-936558 治疗黑色素瘤和 NSCLC 的临床作用。

3.2 肿瘤免疫单抗

CD20 是 B 细胞表面的一种 III 型钙离子通道跨膜蛋白,过度表达于 B 细胞淋巴瘤、毛细胞白血病以及慢性 B 淋巴细胞白血病。葛兰素史克公司的 Ofatumumab (商品名 Arzerra, 2009 年上市)是最新上市的 CD20 靶向药物,用于对氟达拉滨和阿伦单抗耐药的慢性淋巴细胞白血病 (chronic lymphocytic leukemia, CLL) 的治疗。该药能够引导强效的补体依赖的细胞毒效应 (complement dependent cytotoxicity, CDC 效应) 而产生抗肿瘤作用。该药治疗氟达拉滨和阿伦单抗耐药的 CLL (FA 组) 和氟达拉滨耐药并伴显著淋巴结肿大 CL (BF 组) 的有效率分别为 58% 和 47%, 中位无进展生存期和总生存期分别为 5.7、13.7 个月 (FA 组) 和 5.9、15.4 个月 (BF 组)^[22]。

Mogamulizumab 是日本麒麟鲲鹏公司基于该公司的 POT ELLIGENT® 技术平台开发的去岩藻糖基化人源性单克隆抗体,拮抗 CC 趋化因子受体 4 (CCR4),可增强抗体依赖细胞介导的细胞毒性作用 (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, AD-CC)。POT ELLIGENT® 技术平台通过减少抗体寡头结构中的岩藻糖结构成分,增强抗体的作用。2012 年 3 月 30 日,该药通过日本厚生劳动省的批准,用于复发或难治的 CCR4 阳性的成人 T 细胞白血病淋巴瘤的治疗。II 期试验结果显示, Mogamulizumab 治疗的总缓解率和完全缓解率分别为 50% 和 31%, 中位无进展生存时间和总生存时间分别为 5.2 个月和 13.7 个月。常见不良反应为白细胞减少、中性粒细胞

减少^[23]。目前该药治疗复发性或难治性 CTCL 的 III 期研究正在进行中。

Obinutuzumab (RG7159, GA101, 曾用名 Afutuzumab) 是首个进入临床研究的人源化抗 CD20 单克隆抗体,对非霍奇金淋巴瘤 (NHL) 和慢性淋巴细胞性白血病 (CLL) 细胞的抑制作用强于利妥昔单抗。在 I / II 期临床研究中,该药治疗经利妥昔单抗治疗后复发的 CD20 阳性肿瘤的总有效率为 43%, 其中 28.6% 患者的有效持续时间长达 7.5 个月~17 个月^[24]。目前,尚有多项临床研究正在进行中,包括一项利妥昔单抗治疗失败的复发/难治性 NHL 患者的 III 期临床研究。

Elotuzumab (BMS-901608, HuLuc63) 是靶向作用于细胞表面糖蛋白 CS1 的人源化的 IgG I 型单克隆抗体。由于 CS1 在 95% 以上多发性骨髓瘤细胞特异性高表达, Elotuzumab 的靶向性非常强。II 期临床研究显示,该药与来那度胺和地塞米松联用治疗多发性骨髓瘤的有效率达 82%^[25]。目前该药针对多发性骨髓瘤的 III 期临床研究正在进行中。

3.3 抗肿瘤疫苗

肿瘤疫苗是直接应用肿瘤抗原进行主动免疫治疗的治疗方法。进入 21 世纪, HPV 病毒疫苗 Gardasil (默克公司, 2006 年) 和 Cervarix (葛兰素史克公司, 2007 年) 先后上市用于宫颈癌的预防。2010 年, 前列腺癌疫苗 Provenge 经 FDA 批准上市, 实现了治疗性肿瘤疫苗的突破。

Provenge (sipuleucel-T) 是 Dendreon 公司开发的前列腺癌疫苗, 2010 年 4 月 29 日经 FDA 正式批准用于治疗激素无效的无症状或症状轻微的转移性前列腺癌。Provenge 是一种自体源性树突细胞疫苗, 将前列腺酸性磷酸酶 (PAP) 抗原融合于 GM-CSF 佐剂。当疫苗输回患者体内, 被 T 细胞识别, 接触后的 T 细胞能辨识并杀灭表达 PAP 抗原的癌细胞。III 期临床试验证实, Provenge 可降低患者的死亡风险, 生存期平均延长 4.1 个月 (25.8 个月 vs 21.7 个月, $P < 0.05$)。该疫苗耐受性好, 主要不良反应为轻度或中度寒战、疲劳、发热、背痛、恶心、关节痛和头痛, III 级以上的严重不良反应发生率低于 3.5%, 主要包括急性输注反应、中风、出血性和局部缺血性中风等心血管事件^[26]。

BLP25 是雪兰诺公司与 Oncothyreon 公司合成

的人黏蛋白 1(MUC-1)蛋白,具有很强的抗原性。MUC-1 在多种腺癌中均有表达,具有高度表达、非 MUC 限制性活化细胞毒 T 淋巴细胞等免疫学特性,可作为超抗原与 T 细胞受体多价结合而活化 T 细胞。Stimuvax® (L-BLP25)是 BLP25 的脂质体制剂,含有免疫佐剂单磷脂 A,可促进疫苗的吸收,并引发非特异性免疫系统反应。II 期临床试验结果显示,L-BLP25 对化疗后局限 III B 期 NSCLC 患者的中位生存期有所延长(30.6 个月 vs 13.3 个月, $P=0.16$)^[27]。

Talimogene laherparepvec (OncoVEX^{GM-CSF},安进公司)是一种新型的溶瘤细胞疫苗。该药可瘤内注射给药,溶解肿瘤或刺激全身性免疫反应从而发挥作用。II 期临床试验显示,该疫苗治疗 III B~IV 期晚期黑色素瘤的总有效率为 26%,其中 20%的患者疗效持续时间在 6 个月以上,中位生存时间为 16 个月,1 年总生存率为 61%(IV 期患者为 58%,IV 期(M1c)患者为 48%)^[28]。主要不良反应为流感样症状。

Rindopepimut (CDX-110, Celldex 公司)是靶向 EGFR 突变体 EGFRv III 的抗肿瘤疫苗。EGFRv III 仅在癌细胞中表达,与患者的预后直接相关。该药与替莫唑胺合用治疗成胶质瘤的中位无进展生存时间和总生存时间分别为 15.2 个月、23.6 个月,均高于历史治疗水平。尤以 MGMT 甲基化的患者疗效更佳,中位无进展生存时间和总生存时间分别为 17.5 个月和 32.3 个月。该药安全性良好,主要不良反应为注射部位反应和过敏反应^[29]。两个临床研究:ACT IV 研究(新确诊 EGFRv III 阳性成胶质细胞瘤患者的 III 期研究)和 ReACT 研究(复发性 EGFRv III 阳性成胶质细胞瘤患者的 II 期研究)均进入患者招募阶段。

来自 Immatics 生物科技公司的多肽疫苗 I-MA901,是首个进入 III 期临床试验的肾癌疫苗。该疫苗由 10 种肿瘤相关多肽(tumor-associated peptides, TUMAPs)组成,靶向于肾细胞癌的多种相关抗体,激活 CD8⁺及 CD4⁺T 细胞,诱发 HLA-A 抗原表达患者的免疫应答。II 期试验结果显示,该疫苗治疗肾细胞癌的中位生存期为 604 天,患者 1 年和 1 年半生存率分别为 74%和 63%。药物耐受性良好,主要为注射部位反应,其他不良反应发生率小于 10%^[30]。

ALT-801 是 Altor 生物科技公司开发的 p53 特异性 scTCR/人重组白介素-2(IL-2)融合蛋白,可激

活 NK 和 CD4⁺淋巴细胞分泌干扰素- γ (IFN- γ)。据 2013 年最新公布 I/II 期数据显示,该药与吉西他滨和顺铂联用治疗转移性泌尿道癌症的总有效率为 80%,对初治患者有效率 100%,联合治疗的主要严重不良反应为骨髓抑制反应^[31]。

Apogenix GmbH 公司的 Apocept(APG101)可与 CD95 配体结合,抑制 CD95 通路,从而抑制肿瘤细胞增殖。据 Apogenix GmbH 公司公布的 II 期试验结果,APG101 与化疗合用可延长患者的无进展生存时间(19.7 周 vs 10.8 周, $P=0.0114$)和 6 个月无进展生存率(20.7% vs 3.8%, $P=0.0485$)。该药安全性良好,至今未观察到严重的不良反应^[32]。2009 年,该药便在欧洲和美国均获得了治疗胶质瘤的孤儿药资格。2013 年初,又被 FDA 批准为骨髓增生异常增殖症的孤儿药。

黑色素瘤相关抗原-3(MAGE-3)是肿瘤特异性免疫治疗的理想靶分子,葛兰素史克公司研发的重组抗肿瘤融合蛋白疫苗 Astuprotimut-R (GSK-249553,商品名 Zumagev),系将 MAGE-3 表位融合到流感嗜血杆菌蛋白 D 抗原的部分序列中所制得,即 MAGE-3 重组蛋白。II 期研究显示,该药治疗 MAGE-3 阳性的转移性皮肤黑色素瘤的 T 细胞应答率可高达 72%;对于肿瘤完全切除的 MAGE-3 阳性的 IB 或 II 期 NSCLC 患者,给药后 98%患者产生了 MAGE-3 IgG,41%患者产生了 CD4⁺ T 细胞应答,在 28 个月的随访时间内,患者复发率为 67%。3 级不良反应发生率为 2.7%^[33]。该药于 2009 年获得 FDA 的 MAGE-3 阳性的 II B~IV 期恶性黑色素瘤或 NSCLC 的孤儿药资格。该药对治疗肿瘤全切除的 MAGE-3 阳性的 NSCLC 患者的复发、预防有作用。

Onco Therapy Science 公司和日本大冢公司正在研制 OCV-101^[34],一种针对 VEGFR-1 的血管生成抑制剂肽类疫苗,2012 年 2 月在日本启动了该疫苗的 III 期试验,评估该药用于标准治疗无效的胰腺癌患者的疗效。

4 基因治疗药物

基因治疗是基于修饰活细胞遗传物质进行的医学治疗,是以改变人的遗传物质为基础的生物医学

治疗。2003年和2009年,随着载突变细胞周期控制基因纳米粒注射剂(Rexin-g,美国)和米伐木肽注射剂(sitimagene ceradenovec,法国)的上市,癌症的基因治疗真正来到了患者身边。目前,OGX-011、Mogamulizumab和ADV-TK等基因治疗新药,陆续开始了Ⅲ期临床研究。

OGX-011是Oncogenex公司和梯瓦公司联合开发的反义寡脱氧核苷酸药物,靶向于细胞抗凋亡因子聚集素翻译初始位点的21bp,抑制聚集素表达水平,加速肿瘤细胞凋亡。该药联合多西他赛治疗乳腺癌的有效率达33%,中位无进展生存期为8个月,不良反应与单用多西他赛相似。OGX-011与化疗联用治疗进展期NSCLC也取得了良好的疗效,1年和2年生存率分别为54%和30%,中位总生存期和无进展生存期分别为14.1个月和4.3个月^[35]。2009年10月该药获得FDA快速审核资格,针对前列腺癌和NSCLC的Ⅲ期研究仍在进行中。

重组腺病毒载体介导的单纯疱疹病毒胸苷激酶基因制剂(ADV-TK)是新型的重组腺病毒基因制剂,含胸苷激酶自杀基因,属于肿瘤自杀基因治疗的范畴。ADV-TK可通过EUS或CT引导下介入将药物直接进行瘤内注射治疗晚期胰腺癌。临床研究显示,该药治疗胰腺癌的部分缓解率为16.7%,治疗3个月后患者血清CA199浓度分别降低32%~91%;该药安全性高,未发现剂量限制性或药物相关的严重毒性反应^[36]。Ⅲ期临床试验正在招募进行中。

5 小 结

随着肿瘤生物学及相关学科的发展,人们逐渐认识到细胞癌变的本质是细胞信号传导通路的改变,导致细胞无限增殖。抗肿瘤药物研发也从传统细胞毒药物向针对肿瘤发生发展过程中众多环节的靶点的靶向新药方向发展,内分泌治疗、免疫治疗已成为部份恶性肿瘤的主要治疗方式。近几年全球抗肿瘤药物研发取得了长足进步,在抗肿瘤药物的研发领域异常活跃,“靶向”成为了抗肿瘤新药研发的核心。一方面,传统细胞毒药物的研发逐渐转向靶向方向,将药物与具有肿瘤靶向作用的生物分子偶联,构建细胞毒—生物靶点偶联物,成为细胞毒药物开发的新策略。另一方面,分子靶向抗肿瘤药物的研发

已占主导地位,多靶点作用药物成为研究的主要趋势之一。

参 考 文 献:

- [1] DeVita VT Jr,Rosenberg SA. Two hundred years of cancer research[J]. N Engl J Med,2012,366(23):2207-2214.
- [2] Hui J,Przespo E,Elefante A. Pralatrexate: a novel synthetic antifolate for relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma and other potential uses[J]. J Oncol Pharm Pract,2012,18(2):275-283.
- [3] O'Brien S,Rizzieri DA,Vey N,et al. Elacytarabine has single-agent activity in patients with advanced acute myeloid leukaemia[J]. Br J Haematol,2012,158(5):581-588.
- [4] Okusaka T,Kasugai H,Ishii H,et al. A randomized phase II trial of intra-arterial chemotherapy using SM-11355 (Miriplitin) for hepatocellular carcinoma[J]. Invest New Drugs,2012,30(5):2015-2025.
- [5] Phase II data deserves further investigation of TH-302 in patients with unresectable pancreatic cancer[EB/OL]. <http://www.esmo.org/Oncology-News/Phase-II-data-deserves-further-investigation-of-TH-302-in-patients-with-unresectable-pancreatic-cancer>,2012-07-05/2013-03-07.
- [6] Lim ST,Fayad L,Tulpule A,et al. A phase I/II trial of pixantrone(BBR2778),methylprednisolone,cisplatin,and cytosine arabinoside (PSHAP) in relapsed/refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma[J]. Leuk Lymphoma,2007,48(2):374-380.
- [7] Abbas JA,Stuart RK. Vosaroxin:a novel antineoplastic quinolone [J]. Expert Opin Investig Drugs,2012,21(8):1223-1233.
- [8] de Bono JS,Oudard S,Ozguroglu M,et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial [J]. Lancet,2010,376(9747):1147-1154.
- [9] Scarpace SL.Eribulin mesylate (E7389): review of efficacy and tolerability in breast,pancreatic,head and neck,and non-small cell lung cancer[J]. Clin Ther,2012,34(7):1467-1473.
- [10] de Claro RA,McGinn K,Kwitkowski V,et al. U.S. Food and Drug Administration approval summary: brentuximab vedotin for the treatment of relapsed Hodgkin lymphoma or relapsed systemic anaplastic large-cell lymphoma [J]. Clin Cancer Res,2012,18(21):5845-5849.
- [11] Verma S,Miles D,Gianni L,et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer[J]. N Engl J Med,2012,367(19):1783-1791.
- [12] O'Brien ME,Socinski MA,Popovich AY,et al. Randomized phase III trial comparing single-agent paclitaxel poliglumex (CT-2103,PPX) with single-agent gemcitabine or vinorelbine for the treatment of PS 2 patients with chemotherapy-naïve advanced non-small cell lung cancer [J]. J Thorac

- Oncol, 2008, 3(7):728–734.
- [13] Kantarjian H, Thomas D, Jorgensen J, et al. Inotuzumab-zogamicin, an anti-CD22-calechemycin conjugate, for refractory and relapsed acute lymphocytic leukaemia: a phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(4):403–411.
- [14] Emons G, Tomov S, Harter P, et al. Phase 2 study of AEZS-108, a targeted cytotoxic LHRH analog, in patients with LHRH receptor positive platinum resistant ovarian cancer [C]. Chicago: ASCO annual meeting, 2011, Abstract: 5035.
- [15] RW Naumann, RL Coleman, RA Burger T, et al. PRECEDENT: a randomized phase II trial comparing EC145 and pegylated liposomal doxorubicin (PLD) in combination, versus PLD alone, in subjects with platinum-resistant ovarian cancer [C]. Chicago: ASCO annual meeting, 2011, Abstract: 5045.
- [16] Reid AH, Attard G, Danila DC, et al. Significant and sustained antitumor activity in post-docetaxel, castration-resistant prostate cancer with the CYP17 inhibitor abiraterone acetate[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(9):1489–1495.
- [17] Ha YS, Goodin S, DiPaola RS, et al. Enzalutamide for the treatment of castration-resistant prostate cancer[J]. *Drugs Today (Barc)*, 2013, 49(1):7–13.
- [18] Richardson PG, Siegel D, Baz R, et al. Phase 1 study of pomalidomide MTD, safety, and efficacy in patients with refractory multiple myeloma who have received lenalidomide and bortezomib[J]. *Blood*, 2013, 121(11):1961–1967.
- [19] Hersh EM, O'Day SJ, Powderly J, et al. A phase II multicenter study of ipilimumab with or without dacarbazine in chemotherapy-naïve patients with advanced melanoma[J]. *Invest New Drugs*, 2011, 29(3):489–498.
- [20] Andrew J. Armstrong, Michael Haggman, et al. Tasquinimod and survival in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: Results of long-term follow-up of a randomized phase II placebo-controlled trial[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30 (s15): 4550.
- [21] Brahmer JR. Safety and activity of anti-pd-1 antibody in patients with advanced cancer[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(26):2455–2465.
- [22] Wierda WG, Kipps TJ, Mayer J, et al. Ofatumumab as single-agent cd20 immunotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(10): 1749–1755.
- [23] Subramaniam JM, Whiteside G, McKeage K, et al. Mogamulizumab: first global approval[J]. *Drugs*, 2012, 72(9): 1293–1298.
- [24] Owen C, Stewart DA. Obinutuzumab for the treatment of lymphoproliferative disorders[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2012, 12(3):343–351.
- [25] Lonial S, Vij R, Harousseau JL, et al. Elotuzumab in combination with lenalidomide and low-dose dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(16):1953–1959.
- [26] Buonerba C, Ferro M, Di LG. Sipuleucel-T for prostate cancer: the immunotherapy era has commenced[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2011, 11(1):25–28.
- [27] Sangha R, Butts C.L-BLP25: a peptide vaccine strategy in non small cell lung cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13 (15 Pt2):s4652–s4654.
- [28] Senzer NN, Kaufman H, Amatruda T, et al. Phase II clinical trial with a second generation, GM-CSF encoding, oncolytic herpesvirus in unresectable metastatic melanoma [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(15s): 9035.
- [29] Babu R, Adamson DC. Rindopepimut: an evidence-based review of its therapeutic potential in the treatment of EGFRv III-positive glioblastoma[J]. *Core Evid*, 2012, 7:93–103.
- [30] Reinhardt C, Zdrojowy R, Szczylik C, et al. Results of a randomized phase II study investigating multi-peptide vaccination with IMA901 in advanced renal cell carcinoma (RCC) [C]. Chicago: ASCO Annual Meeting, 2010, Abstract: 4529.
- [31] Fishman MN, Hadjberg J, Kuzel T, et al. Phase I/II clinical trial of ALT-801, a T-cell receptor/IL-2 fusion protein, plus gemcitabine and cisplatin in urothelial cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(6):271.
- [32] Apogenix: APG101 exceeds expectations with controlled phase II clinical trial in treatment of recurrent glioblastoma [EB/OL]. http://apogenix.com/fileadmin/media/pdf/press_releases_english/120726_Secondary_Endpoints_GBM_en_final.pdf, 2012-07-26/2013-03-04
- [33] Vasiliou S. Astuprotimut-R[J]. *Drugs Fut*, 2010, 35(2): 89.
- [34] Tani M, Yamaue H. Multidisciplinary therapy for pancreatic cancer—clinical impact for preoperative therapy and peptide vaccine therapy[J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2012, 39(3):364–367.
- [35] Laskin JJ, Nicholas G, Lee C, et al. Phase I/II trial of custirsen (OGX-011), an inhibitor of clusterin, in combination with a gemcitabine and platinum regimen in patients with previously untreated advanced non-small cell lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2012, 7(3):579–586.
- [36] Bloomston M, Marsh C, Walker J, et al. Phase I trial of gene-mediated cytotoxic immunotherapy in combination with chemoradiation for locally advanced pancreatic cancer [C]. Chicago: ASCO annual meeting, 2011, Abstract: 195.