

主编

Apostolia-Maria Tsimberidou
Razelle Kurzrock
Kenneth C. Anderson

TARGETED THERAPY IN
TRANSLATIONAL CANCER RESEARCH

癌症转化医学研究中的 靶向治疗

主 译
赵维莅 张 俊

副主译
王 黎 施 敏

 上海科学技术出版社 WILEY Blackwell

图书在版编目(CIP)数据

癌症转化医学研究中的靶向治疗/(美)阿波斯托利亚-玛蒂亚·钦巴瑞多(Apostolia-Maria Tsimberidou), (美)拉泽勒·库尔茨洛克(Razelle Kurzrock), (美)肯尼思·C.安德森(Kenneth C. Anderson)主编;赵维莅,张俊主译. —上海:上海科学技术出版社, 2017.7

ISBN 978-7-5478-3600-2

I. ①癌… II. ①阿… ②拉… ③肯… ④赵… ⑤张… III. ①癌-治疗学 IV. ①R730.5

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2017)第 121988 号

Original title: Targeted Therapy in Translational Cancer Research (9781118468579) by Apostolia-Maria Tsimberidou, et al.

Copyright © 2016 by John Wiley & Sons, Inc.

Simplified Chinese translation copyright © 2017 by Shanghai Scientific & Technical Publishers

All Rights Reserved. Authorised translation from the English language edition published by John Wiley & Sons Limited. Responsibility for the accuracy of the translation rests solely with Shanghai Scientific & Technical Publishers and is not the responsibility of John Wiley & Sons Limited. No part of this book may be reproduced in any form without the written permission of the original copyright holder, John Wiley & Sons Limited.

癌症转化医学研究中的靶向治疗

主编 Apostolia-Maria Tsimberidou Razelle Kurzrock Kenneth C. Anderson

主译 赵维莅 张俊

上海世纪出版股份有限公司 出版
上海科学技术出版社

(上海钦州南路71号 邮政编码 200235)

上海世纪出版股份有限公司发行中心发行
200001 上海福建中路193号 www.ewen.co

印刷

开本 889×1194 1/16 印张 31.25

字数 500千字

2017年7月第1版 2017年7月第1次印刷

ISBN 978-7-5478-3600-2/R·1383

定价: 200.00元

本书如有缺页、错装或损坏等严重质量问题, 请向工厂联系调换

内容提要

本书是一部癌症转化医学与靶向治疗相结合的专著,由来自美国 MD Anderson 癌症中心的三位临床医学专家主编,详细介绍了各种最新的癌症转化研究技术以及靶向治疗的新方法、新原则和最新进展。

本书针对实体肿瘤和血液肿瘤,既涵盖靶向治疗的基本理念,又全面介绍了靶向治疗原则,以疾病为切入点,深入探讨如何结合肿瘤的生物学特性、细胞信号转导通路来发现各种肿瘤的特异性靶向治疗新方法。

本书内容不仅涉及近年来国际上对肿瘤生物学的认识进展、肿瘤生成相关靶点及通路的功能、抗肿瘤治疗的最新现状,以及转化医学研究和靶向治疗的发展方向,更重点强调了靶向治疗的基本原则,包括免疫靶向治疗、肿瘤干细胞功能、微环境、血管靶向、表观遗传学、微小 RNA 及精准医学中的功能成像等。同时,对血液恶性肿瘤治疗方案及实体肿瘤传统治疗、靶向治疗、免疫治疗及新型治疗模式的国际进展进行了总结。

本书内容精彩,实用性强,配有大量图表,可帮助读者深刻理解靶向治疗,是血液科、肿瘤科医师以及相关专业研究人员和医护人员必备的参考书和工具书。

译者名单

主 译 赵维莅 张 俊

副主译 王 黎 施 敏

译 者(以姓氏笔画为序)

于倩倩	华中科技大学同济医学院附属同济医院
上官诚芳	上海交通大学医学院附属瑞金医院
王莉莉	中国人民解放军总医院
王 超	上海交通大学医学院附属瑞金医院
王 黎	上海交通大学医学院附属瑞金医院
牛 挺	四川大学华西医院
刘 典	华中科技大学同济医学院附属同济医院
刘青旭	华中科技大学同济医学院附属同济医院
刘 莹	上海交通大学医学院附属瑞金医院
闫金松	大连医科大学附属第二医院
孙 黎	华中科技大学同济医学院附属同济医院
李倩侠	华中科技大学同济医学院附属同济医院
杨 晨	上海交通大学医学院附属瑞金医院
邱 红	华中科技大学同济医学院附属同济医院
佟红艳	浙江大学医学院附属第一医院
张 曦	第三军医大学新桥医院
张 俊	上海交通大学医学院附属瑞金医院
张晓辉	北京大学人民医院
陈苏宁	苏州大学附属第一医院
周尘飞	上海交通大学医学院附属瑞金医院
周 潇	华中科技大学同济医学院附属同济医院
房佰俊	河南省肿瘤医院
赵维莅	上海交通大学医学院附属瑞金医院
施菊妹	同济大学附属第十人民医院
施 敏	上海交通大学医学院附属瑞金医院

袁响林	华中科技大学同济医学院附属同济医院
耿梅	上海交通大学医学院附属瑞金医院
徐兵	南方医科大学南方医院
奚文崎	上海交通大学医学院附属瑞金医院
郭涛	华中科技大学同济医学院附属协和医院
唐洋	华中科技大学同济医学院附属同济医院
唐晓文	苏州大学附属第一医院
崔久崑	吉林大学白求恩第一医院
董玉君	北京大学第一医院
蒋金玲	上海交通大学医学院附属瑞金医院
程熠	华中科技大学同济医学院附属同济医院
程澍	上海交通大学医学院附属瑞金医院
黎皓	上海交通大学医学院附属瑞金医院
瞿晴	上海交通大学医学院附属瑞金医院

“转化肿瘤学系列”主编

ROBERT C. BAST, MD

Vice President for Translational Research
The University of Texas MD Anderson Cancer Center
Houston, TX, USA

MAURIE MARKMAN, MD

Senior Vice President for Clinical Affairs
Cancer Treatment Centers of America

Clinical Professor of Medicine
Drexel University College of Medicine
Philadelphia, PA, USA

ERNEST HAWK, MD, MPH

Vice President, Division of OVP, Cancer Prevention and Population Sciences
The University of Texas MD Anderson Cancer Center
Houston, TX, USA

作者名单

主 编

Apostolia-Maria Tsimberidou, MD, PhD

Department of Investigational Cancer Therapeutics
The University of Texas MD Anderson Cancer Center
Houston, TX, USA

Razelle Kurzrock, MD

Center for Personalized Cancer Therapy
UC San Diego Moores Cancer Center

La Jolla, CA, USA

Kenneth C. Anderson, MD, PhD

LeBow Institute for Myeloma Therapeutics and Jerome Lipper
Myeloma Center
Department of Medical Oncology, Dana-Farber Cancer Institute
Harvard Medical School
Boston, MA, USA

编 写 者

James Abbruzzese, MD

Division of Medical Oncology
Duke Cancer Institute
Durham, NC, USA

Maen Abdelrahim, MD, PhD

Department of Internal Medicine
Baylor College of Medicine
Houston, TX, USA

Abass Alavi, MD, MD(Hon.), PhD(Hon.), DSc(Hon.)

Department of Radiology
Hospital of the University of Pennsylvania
Philadelphia, PA, USA

Kenneth C. Anderson, MD, PhD

LeBow Institute for Myeloma Therapeutics and Jerome Lipper
Myeloma Center
Department of Medical Oncology, Dana-Farber Cancer Institute
Harvard Medical School
Boston, MA, USA

Michael Andreeff, MD, PhD

Section of Molecular Hematology and Therapy
Department of Leukemia
The University of Texas MD Anderson Cancer Center
Houston, TX, USA

Analia Azaro, MD

Early Clinical Drug Development Group
Vall d'Hebron Institute of Oncology
Universitat Autònoma de Barcelona
Barcelona, Spain

Susana Banerjee, MBBS, MA, MRCP, PhD

The Royal Marsden Hospital
London, UK

Robert C. Basî, MD

The University of Texas MD Anderson Cancer Center
Houston, TX, USA

Susanne H.C. Baumeister, MD

Department of Pediatric Oncology
Dana-Farber Cancer Institute
Boston, MA

Division of Hematology-Oncology
Boston Children's Hospital
Harvard Medical School
Boston, MA

Giada Bianchi, MD

LeBow Institute for Myeloma Therapeutics and Jerome Lipper
Myeloma Center
Department of Medical Oncology, Dana-Farber Cancer Institute
Harvard Medical School
Boston, MA, USA

Patrick Boland, MD

Department of Medicine
Temple University School of Medicine
Philadelphia, PA, USA

Jessica L. Bowser, PhD

Department of Pathology
The University of Texas MD Anderson Cancer Center

Houston, TX, USA

Russell R. Broaddus, MD, PhD

Department of Pathology
The University of Texas MD Anderson Cancer Center
Houston, TX, USA

Harold J. Burshtein, MD, PhD

Dana-Farber Cancer Institute
Brigham and Women's Hospital
Harvard Medical School
Boston, MA, USA

Lewis C. Cantley, PhD

Meyer Cancer Center at Weill Cornell Medical College
New York, NY, USA

Robert L. Coleman, MD

Department of Gynecologic Oncology and Reproductive Medicine
Center for RNA Interference and Non-Coding RNA
The University of Texas MD Anderson Cancer Center
Houston, TX, USA

Anthony P. Conley, MD

Department of Sarcoma Medical Oncology
The University of Texas MD Anderson Cancer Center
Houston, TX, USA

Jorge Cortes, MD

Department of Leukemia
The University of Texas MD Anderson Cancer Center
Houston, TX, USA

M. Angelica Cortez, PhD

Department of Experimental Radiation Oncology
The University of Texas MD Anderson Cancer Center
Houston, TX, USA

Carlo M. Croce, MD

Department of Molecular Virology, Immunology and Medical
Genetics
Comprehensive Cancer Center
Ohio State University
Columbus, OH, USA

Jasmine Quynh Dao, MD

Children's Cancer Hospital
The University of Texas MD Anderson Cancer Center
Houston, TX, USA

John F. de Groot, MD

Department of Neuro-Oncology
The University of Texas MD Anderson Cancer Center
Houston, TX, USA

Yves A. DeClerck, MD

Division of Hematology-Oncology
Department of Pediatrics and Department of Biochemistry and
Molecular Biology

The Saban Research Institute of Children's Hospital Los Angeles
Los Angeles, CA, USA

Department of Medicine
Committee on Clinical Pharmacology and Pharmacogenomics
The University of Chicago
Chicago, IL, USA

Gianpiero Di Leva, PhD

Department of Molecular Virology, Immunology and Medical
Genetics
Comprehensive Cancer Center
Ohio State University
Columbus, OH, USA

Glenn Dranoff, MD, PhD

Department of Medicine, Harvard Medical School
Human Gene Transfer Laboratory Core, Dana-Farber Cancer
Institute
Boston, MA, USA

Hua Fang, PhD

Division of Hematology-Oncology
The Saban Research Institute of Children's Hospital Los Angeles
Los Angeles, CA, USA

Department of Medicine
Committee on Clinical Pharmacology and Pharmacogenomics
The University of Chicago
Chicago, IL, USA

Omoiyayo Fasan, MRCP

Department of Medicine
Temple University School of Medicine
Philadelphia, PA, USA

Department of Hematologic Oncology and Blood Disorders
Levine Cancer Institute
Charlotte, NC, USA

Keith T. Flaherty, MD

Massachusetts General Hospital Cancer Center
Boston, MA, USA

David Fogelman, MD

Department of Gastrointestinal Medical Oncology
The University of Texas MD Anderson Cancer Center
Houston, TX, USA

Matthew D. Galsky, MD

Division of Hematology and Medical Oncology
The Tisch Cancer Institute
Mount Sinai School of Medicine
New York, NY, USA

Guillermo García-Manero, MD

Department of Leukemia
The University of Texas MD Anderson Cancer Center
Houston, TX, USA

Benjamin A. Garirell, MD

Department of Medical Oncology
Montefiore Medical Center
The Albert Einstein College of Medicine
Bronx, NY, USA

Gabriel Ghiaur, MD, PhD

The Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center
The Johns Hopkins University School of Medicine
Baltimore, MD, USA

Michael C. Haflner, MD

The Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center and Brady
Urological Institute
The Johns Hopkins University School of Medicine
Baltimore, MD, USA

Roy S. Herbst, MD, PhD

Department of Medicine
Division of Medical Oncology
Yale Comprehensive Cancer Center
New Haven, CT, USA

Ashley M. Holder, MD

The University of Texas MD Anderson Cancer Center
Houston, TX, USA

David Hong, MD

Department of Investigational Cancer Therapeutics
The University of Texas MD Anderson Cancer Center
Houston, TX, USA

Jean-Pierre J. Issa, MD

Fels Institute for Cancer Research and Molecular Biology
Temple University School of Medicine
Philadelphia, USA

Elias Jabbour, MD

Department of Leukemia
The University of Texas MD Anderson Cancer Center
Houston, TX, USA

Nitin Jain, MD

Department of Leukemia
The University of Texas MD Anderson Cancer Center
Houston, TX, USA

Preetesh Jain, MD, DM, PhD

Department of Leukemia
The University of Texas MD Anderson Cancer Center
Houston, TX, USA

Filip Janku, MD, PhD

Department of Investigational Cancer Therapeutics (Phase I
Clinical Trials Program)
Division of Cancer Medicine
The University of Texas MD Anderson Cancer Center
Houston, TX, USA

Milind Javle, MD

Department of Gastrointestinal Medical Oncology
The University of Texas MD Anderson Cancer Center
Houston, TX, USA

Richard J. Jones, MD

The Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center
The Johns Hopkins University School of Medicine
Baltimore, MD, USA

Stan Kaye, MD

The Royal Marsden hospital and The Institute of Cancer Research
London, UK

Samuel J. Klempner, MD

Division of Hematology/Oncology
University of California Irvine Health
Orange, CA, USA

Birgit Knoechel, MD, PhD

Boston Children's Hospital
Dana-Farber Cancer Institute
Harvard Medical School
Boston, MA, USA

Kensuke Kojima, MD, PhD

Section of Molecular Hematology and Therapy
Department of Leukemia
The University of Texas MD Anderson Cancer Center
Houston, TX, USA

Scott Kopetz, MD, PhD, FACP

Department of Gastrointestinal Medical Oncology
The University of Texas MD Anderson Cancer Center
Houston, TX, USA

Patricia Kropf, MD

Department of Medicine
Temple University School of Medicine
Philadelphia, PA, USA

Razelle Kurzrock, MD

Center for Personalized Cancer Therapy
UC San Diego Moores Cancer Center
La Jolla, CA, USA

Jens G. Lohr, MD, PhD

Dana-Farber Cancer Institute
Boston, MA, USA

Harvard Medical School

Boston, MA, USA

David Menter, PhD

Department of Gastrointestinal Medical Oncology
The University of Texas MD Anderson Cancer Center
Houston, TX, USA

Funda Meric-Bernsiam, MD

Department of Investigational Cancer Therapeutics
Institute for Personalized Cancer Therapy
Department of Surgical Oncology
The University of Texas MD Anderson Cancer Center
Houston, TX, USA

Larissa A. Meyer, MD, MPH

Department of Gynecologic Oncology and Reproductive Medicine
The University of Texas MD Anderson Cancer Center
Houston, TX, USA

Marcus M. Monroe, MD

Department of Otolaryngology
University of Utah School of Medicine
Salt Lake City, UT

Guillermo Montalbán-Bravo, MD

Department of Hematology
Hospital Universitario La Paz
Madrid, Spain

Daniel Morgensziern, MD

Department of Medicine
Division of Medical Oncology
Washington University School of Medicine
St. Louis, MO, USA

Javier Munoz, MD, FACP

Division of Hematology/Oncology
Banner MD Anderson Cancer Center
Gilbert, AZ, USA

Andrea P. Myers, MD, PhD

Novartis Pharmaceuticals
Cambridge, MA, USA

Jeffrey N. Myers, MD, PhD

Department of Head and Neck Surgery
The University of Texas MD Anderson Cancer Center
Houston, TX, USA

William G. Nelson, MD, PhD

The Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center and Brady
Urological Institute
The Johns Hopkins University School of Medicine
Baltimore, MD, USA

Barbara J. O'Brien, MD

Department of Neuro-Oncology
The University of Texas MD Anderson Cancer Center
Houston, TX, USA

Susan O'Brien, MD

Department of Leukemia
The University of Texas MD Anderson Cancer Center
Houston, TX, USA

William K. Oh, MD

Division of Hematology and Medical Oncology
The Tisch Cancer Institute
Mount Sinai School of Medicine
New York, NY, USA

Shreyaskumar Patel, MD

Department of Sarcoma Medical Oncology
The University of Texas MD Anderson Cancer Center
Houston, TX, USA

Saeed Raftii, MD, PhD, MRCP

Institute of Cancer Sciences
The University of Manchester and The Christie Hospital
Manchester, UK

Farhad Ravandi-Kashani, MD

Department of Leukemia
The University of Texas MD Anderson Cancer Center
Houston, TX, USA

Vinod Ravi, MD

Department of Sarcoma Medical Oncology
The University of Texas MD Anderson Cancer Center
Houston, TX, USA

Jordi Rodon, MD

Early Clinical Drug Development Group
Vall d'Hebron Institute of Oncology
Universitat Autònoma de Barcelona
Barcelona, Spain

Rabih Said, MD, MPH

Department of Investigational Cancer Therapeutics
The University of Texas MD Anderson Cancer Center
Department of Internal Medicine
The University of Texas Health Science Center
Houston, TX, USA

Allison C. Sharrow, PhD

Department of Pathology
Johns Hopkins University School of Medicine
Baltimore, MD, USA

Department of Cancer Immunotherapeutics and Tumor Immunology
Beckman Research Institute
City of Hope Comprehensive Cancer Center
Duarte, CA, USA

Alexander C. Small, MD

Division of Hematology and Medical Oncology
The Tisch Cancer Institute
Mount Sinai School of Medicine
New York, NY, USA

Sonali M. Smith, MD

Department of Medicine
The University of Chicago
Chicago, IL, USA

Anil K. Sood, MD

Department of Gynecologic Oncology and Reproductive Medicine
Center for RNA Interference and Non-Coding RNA
Department of Cancer Biology
The University of Texas MD Anderson Cancer Center
Houston, TX, USA

Richard M. Stone, MD

Department of Medical Oncology
Dana-Farber Cancer Institute
Boston, MA, USA

Chad Tang, MD

Department of Radiation Oncology
The University of Texas MD Anderson Cancer Center
Houston, TX, USA

Morgan Taylor, MD

Department of Gynecologic Oncology and Reproductive Medicine
The University of Texas MD Anderson Cancer Center
Houston, TX, USA

Drew A. Torigian, MD, MA, FSAR

Department of Radiology
Hospital of the University of Pennsylvania
Philadelphia, PA, USA

Davis Torrejon, MD

Early Clinical Drug Development Group
Vall d'Hebron Institute of Oncology
Universitat Autònoma de Barcelona
Barcelona, Spain

Apostolia-Maria Tsimberidou, MD, PhD

Department of Investigational Cancer Therapeutics
The University of Texas MD Anderson Cancer Center
Houston, TX, USA

Thanh-Trang Vo, PhD

Department of Molecular Biology and Biochemistry
University of California Irvine
Irvine, CA, USA

Julie M. Vose, MD, MBA

Division of Hematology/Oncology
University of Nebraska Medical Center
Omaha, NE, USA

Saiama N. Waqar, MBBS, MSCI

Department of Medicine

Division of Medical Oncology
Washington University School of Medicine
St. Louis, MO, USA

Shiao-Pei Weathers, MD

Department of Neuro-Oncology
The University of Texas MD Anderson Cancer Center
Houston, TX, USA

James W. Welsh, MD

Department of Radiation Oncology
The University of Texas MD Anderson Cancer Center
Houston, TX, USA

Shannon N. Westin, MD, MPH

Department of Gynecologic Oncology and Reproductive Medicine
The University of Texas MD Anderson Cancer Center
Houston, TX, USA

Ofir Wolach, MD

Adult Leukemia Program
Department of Medical Oncology
Dana-Farber Cancer Institute
Boston, MA, USA

Scott E. Woodman, MD, PhD

Departments of Melanoma Medical Oncology and Systems Biology
The University of Texas MD Anderson Cancer Center
Houston, TX, USA

Srinivasan Yegnasubramanian, MD, PhD

The Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center and Brady
Urological Institute
The Johns Hopkins University School of Medicine
Baltimore, MD, USA

Jian Q. (Michael) Yu, MD, FRCPC

Department of Diagnostic Imaging
Fox Chase Cancer Center
Philadelphia, PA, USA

W. K. Alfred Yung, MD

Department of Neuro-Oncology
The University of Texas MD Anderson Cancer Center
Houston, TX, USA

Patrick A. Zweidler-McKay, MD, PhD

Children's Cancer Hospital
The University of Texas MD Anderson Cancer Center
Houston, TX, USA

“转化肿瘤学系列”序言

在过去的数十年,我们对癌症在细胞和分子水平有了更深入的了解,但是在临床治疗上,进展却比较缓慢,很大程度上依赖于经验治疗。目前经验治疗的局限在于应用对个体有效的抗癌药物治疗众多患者。未来的挑战是通过加强实验室和临床之间的双向互动来加快临床肿瘤治疗的进展。我们对人类肿瘤生物学和癌症异质性分子层面上的认识,必须用于探索新的个体化的治疗、预防和检测的靶点。促进新的靶向药物以及新的方法从临床到实验室的转化,并且进一步将标本、图像和数据从临床返回实验室进行深入分析,这一过程还需要跨越很多的壁垒。

癌症的转化研究为癌症生物学在靶向治疗和个体化管理方面提供了一个简短的概述。未来的分子诊断发展应该更加着重于肿瘤的早期发现、早期诊断,以及治疗反应的预估。靶向治疗对某些癌症已产生了巨大的影响,新的治疗策略着重受益于新的靶向药物相互结合或与更传统的手术、放疗或化疗结合的部分患者。无论是预防性或治疗性的个体化干预,需要众多研究者的参与以及实时匹配患者样本和药物。

为了加速癌症转化研究,学术机构、国家癌症研究所、食品药品监督管理局、基金会、制药和肿瘤学家将需要更大的一致性。最终,新的预防、检测和治疗的方法必须是可持续的。癌症治疗的费用不断上升,从长远看,转化研究和个体化治疗可以降低癌症治疗的成本。对特定高危人群的识别和危险分层将减少癌症过度诊断和过度治疗,从而有助于癌症早期发现和预防干预。筛选出从治疗中受益的患者,而那些癌症治疗中没有反应的患者将会避免治疗。为了使临床治疗的进展以最快的速度进行,转化医学团队的领导者必须构想出一条清晰的途径,以便将新的概念和新的药物从实验室引入临床,完成药物或生物开发,获得监管部门批准,为患者提供肿瘤发现、预防和治疗的新策略。

在一系列关于癌症的转化研究中,需要更深入地探索某些领域,包括利用病毒和非病毒性载体进行基因治疗、生物标志物以及免疫疗法,本书着重强调靶向治疗。本系列丛书介绍了不同的策略治疗某些癌症以及不同的药物或不同的策略在常见的治疗或诊断模式的转化障碍。潜在的障碍包括对科学更深入的理解、克服肿瘤异质性的挑战、靶向治疗发展、在某个研究中心中相关表型和基因型患者的可用性、研究团队和基础设施所需的临床转化研究和新型试验的设计、充足的资金支持、可行的诊断和制药发展的联结、监管机构批准的策略以及在社区传播。

《癌症转化医学研究中的靶向治疗》在这些领域进行了许多思考。关键的问题是将靶向治疗更好地与其他药物结合,从而有助于肿瘤的个体化治疗。肿瘤初始细胞和其肿瘤后代细胞必须被消除。不仅是肿瘤细胞,肿瘤微环境和肿瘤血管也可以被靶向。虽然有单独的一本书专门描述免疫治疗,但是鉴于免疫治疗的快速发展,本书中仍有一个章节专门讨论免疫治疗的原则。对表观遗传和 microRNA 调控的深入研究有助于我们探索新的靶向治疗方法。目前的靶向治疗涉及的主要分子靶点和信号通路包括 TP53、PARP、Met、Kit、PI3K 及 Ras/MAP,通过致力于对这些靶点的抑制,探索靶向治疗策略。总的来说,本书包含了靶向治疗转化医学方面的重要观点,为研究人员和临床医师提供有用的信息。

Robert C. Bast
Maurie Markman
Ernest Hawk

英文版序

对于一名一直忙于努力为接诊新患者做准备的临床肿瘤学家和血液学家,或是一名试图确定晚期顽固性肿瘤患者最佳的治疗方法的临床研究者,《癌症转化医学研究中的靶向治疗》一书会带来巨大的帮助。另外,无论对于年轻的还是经验丰富的科研工作者,这本书都提供了当前临床靶向治疗领域的基本背景和重要基础。

鉴于本书的编辑和供稿者是这么一群有着丰富临床经验的人,以上评论可说是实事求是。

本书对以下几个部分进行了精彩的阐释:① 靶向治疗的原则;② 血液系统和实体恶性肿瘤的特异性靶向治疗方法;③ 针对特定分子学异常的靶向治疗。每一个章节都包含了对各自学科研究现状的全面概括以及发展历程的详细介绍。

令人惊喜的是,本书包括了功能成像的内容,此主题结合了靶向治疗、靶向免疫治疗、微环境、微小RNA以及对 Ras 和 TP53 一类顽固靶点的阻断。

针对特定器官恶性肿瘤的章节内容既具实用性,使我们了解最佳的治疗方案,又不失全面,充分说明了治疗手段如何发展至今。

总而言之,这本书很精彩,有助于我们对靶向治疗有更实用及深刻的理解。感谢这本书的供稿者和编辑。

Daniel D. Von Hoff, MD, FACP

中文版前言

在一次国际会议中偶然翻阅到 *Targeted Therapy in Translational Cancer Research* 一书,立即被书中的内容所吸引。作为一名临床医师,转化医学和靶向治疗是我们特别关注的,很少有一本书能够这么完整地、完美地将两者有机结合,让一位专注于血液肿瘤的医学工作者真正了解转化医学视野下肿瘤靶向治疗的最新进展。

细细读来,书中既涵盖靶向治疗的基本理念,又全面阐述了血液肿瘤和实体肿瘤的靶向治疗策略。涉及联合靶向治疗、免疫靶向治疗、干细胞治疗、微环境治疗、血管靶向、表观靶向等治疗的创新思路,并以疾病为切入点,深入地探讨了如何结合肿瘤的生物特性、细胞信号转导通路来发现各疾病的靶向治疗新方法。重要的是,我们不仅获得了各种最新的转化研究技术以及靶向治疗药物的最新知识,也知晓了这些靶向治疗方法如何通过转化医学的理念被发掘,从而改变了患者的命运、创造了疾病治疗的新篇章!我们也深深体会到,如果我们能够解析每个与疾病进展相关的分子标志,我们就有机会通过靶向治疗来攻克疾病,精准医学的目标将不再遥远……

如何让更多的医师、科研工作者,甚至是患者有机会获得上述的知识,我知道一个人的力量是远远不够的,于是就与我们血液和肿瘤界的青年同道商量,是否可以齐心协力将这本书翻译成中文,一拍即合,大家在繁忙的工作之余,尽最大努力完成了译稿,以飨读者!

仅以此书纪念中华医学会血液学分会第八届青年委员会所有成员间的深厚友谊以及攻克肿瘤的共同梦想!

赵维莅

上海交通大学医学院附属瑞金医院

上海血液学研究所

2017年4月

英文版前言：从科研到临床应用

在过去的十几年中,新技术的出现使得我们对基因组、转录组、蛋白组学、表观遗传学以及肿瘤生成免疫学机制的认识得以提升。这一进步促进了肿瘤靶向治疗及传统治疗方案的转化;为寻求新靶点、验证新药、基于科学理论预测的联合治疗以及临床试验提供了框架,并已显著提升了肿瘤患者的预后转归。令人振奋的是,针对肿瘤生成的免疫调节靶向药物的应用已促进了极具前景的新型药物的发展,这些药物以中心法则为本,应用免疫检查点阻滞剂打破耐受并实现持久疗效。此外,尽管起初明确的通路是独立分析的,但相互依赖、互补机制源于靶点、免疫调节、抗血管生成和(或)化疗药物的创新结合,从而增加或协同细胞毒性,克服传统治疗方案的耐药。持续的进步要求我们增加对不同肿瘤类型的基因组分型的认识,明确抗药与疾病进展机制,加深对转移的理解,以期在疾病进展的早期对肿瘤进行异质性靶向治疗。

“转化肿瘤学系列”中的这本《癌症转化医学研究中的靶向治疗》综合概括了近期人们对肿瘤生物学的认识进展,阐述了肿瘤生成相关靶点及通路的功能,记述了抗肿瘤治疗的最新现状及转化医学研究和靶向治疗最具发展前景的领域。突出强调靶向治疗的基本原则,包括免疫治疗、肿瘤干细胞功能、微环境、血管生成、表观遗传学、微小 RNA 及精准医学中的功能成像。对血液恶性肿瘤的治疗方案及实体瘤的传统治疗、靶向治疗、免疫治疗,或新型治疗模式的主要进展进行总结。重要的是,技术与分析复杂数据生物信息的进步促进人们对肿瘤生物学、功能及肿瘤变化动力学特性的认识,进而提升了肿瘤的诊断、预后及治疗水平。

我们身处将肿瘤生物学发现转化成帮助大多数肿瘤患者实现空前持久疗效并提升临床转归的当口。在当下这个特殊时期,基于肿瘤分子学的新型靶向治疗手段的出现将有助于实现精准医学,具有治愈潜力和良好的耐受性。《癌症转化医学研究中的靶向治疗》旨在使基础和临床研究者、护理人员以及患者提升转化意识并获得最前沿的“科研到临床”的突破性进展,从而实现将科学研究成果转化到临床肿瘤的诊断、预后和治疗中。

Apostolia-Maria Tsimberidou

Kenneth C. Anderson

目 录

第 1 篇	靶向治疗原则	1
第 1 章	肿瘤的个体化靶向治疗	2
第 2 章	联合靶向治疗	15
第 3 章	免疫靶向治疗的原则	32
第 4 章	肿瘤干细胞原理	48
第 5 章	靶向肿瘤微环境的干预治疗	58
第 6 章	血管生成在癌症中的作用	78
第 7 章	表观遗传学及肿瘤的表观遗传学治疗	89
第 8 章	microRNA 在肿瘤中的作用	100
第 9 章	急性髓系白血病	111
第 10 章	靶向和功能成像	126
第 2 篇	血液系统恶性肿瘤的靶向治疗	139
第 11 章	慢性髓系白血病的靶向治疗	140
第 12 章	急性淋巴细胞白血病的靶向治疗	150
第 13 章	慢性淋巴细胞白血病	163
第 14 章	多发性骨髓瘤	184
第 15 章	基因组学对多发性骨髓瘤及淋巴瘤靶向治疗的影响	199
第 16 章	骨髓增生异常综合征靶向治疗	205
第 17 章	淋巴瘤及其靶向治疗	214
第 3 篇	实体肿瘤的靶向治疗	225
第 18 章	脑肿瘤	226
第 19 章	乳腺癌	241
第 20 章	结直肠癌	245
第 21 章	子宫内膜癌	262
第 22 章	头颈部肿瘤	276
第 23 章	肺癌	286
第 24 章	黑色素瘤	295
第 25 章	卵巢癌	308
第 26 章	胰腺癌	329

第 27 章	儿童实体肿瘤	340
第 28 章	前列腺癌	353
第 29 章	肾细胞癌	371
第 30 章	肉瘤	383
第 4 篇	特殊分子缺陷的靶向治疗	391
第 31 章	RAS - RAF - MEK 信号通路: 异常与治疗可能性	392
第 32 章	肿瘤磷脂酰肌醇-3-羟激酶信号通路	405
第 33 章	PARP 抑制剂在肿瘤治疗的现状及发展方向	418
第 34 章	靶向 c - Met 激酶的治疗	439
第 35 章	KIT 激酶	447
第 36 章	TP53	455
第 5 篇	展望	465
第 37 章	分子靶向治疗的未来	466

第 1 篇

靶向治疗原则

第 1 章

肿瘤的个体化靶向治疗

Ashley M. Holder and Funda Meric-Bernstam

蔡坤 译, 赵维莅 校

概 述

肿瘤个性化医疗是指根据患者肿瘤及其微环境的基因型和分子特征来制订其最有效和最低毒的治疗方法。通过对上述特定治疗方案的调整, 有望规避错误选择的较差治疗方案, 进一步缩减肿瘤个性化医疗的治疗时间和治疗花费。因此, 肿瘤个性化医疗的目标是收集肿瘤相关信息, 包

括肿瘤及微环境的脱氧核糖核酸(DNA)、核糖核酸(RNA)、蛋白质及代谢, 以及患者的基因型, 以期确定治疗决策。然而, 真正要把这一概念从实验转化为临床还需要很多的努力。

肿瘤个性化医疗由多个互相补充的成分组成(图 1.1)。第一阶段的肿瘤个性化医疗包括风险评估, 从而区分高危患者, 修订筛选策略和频率, 提供预防策略。一旦肿瘤确诊, 患者即进入第二阶段的个性化医疗——通过肿瘤分子特征评估患

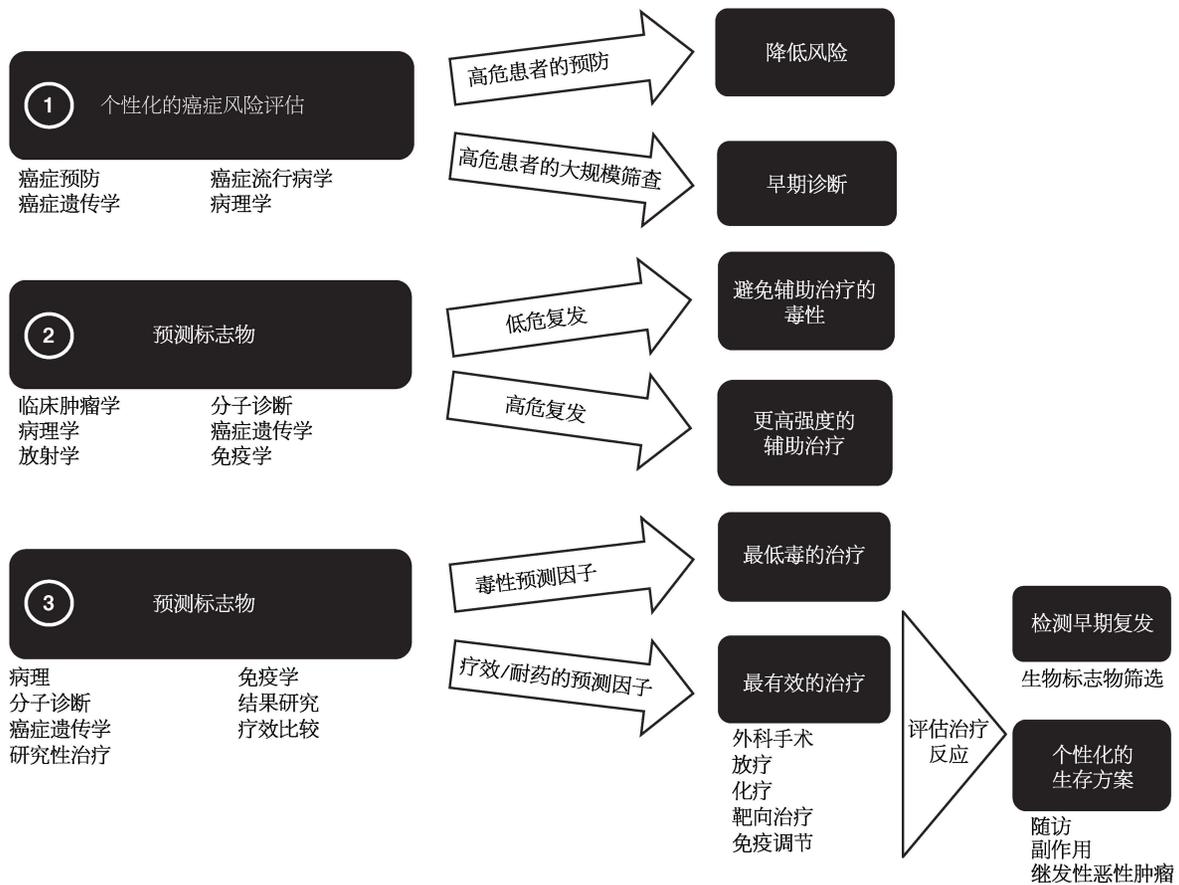


图 1.1 个性化医学的癌症治疗流程图

者预后。相应地,高危易复发的患者将接受更高层次的治疗,而低危患者则可接受较少毒性的系统性治疗或避免不必要的附加治疗。

第三阶段的个性化医疗包括对肿瘤深度分子特征评估以期分辨潜在的治疗靶点,同时检测潜在的疗效相关分子标志物,这些分子标志物可以预示对某种特殊治疗的反应。不良事件的预测标志物可用于选择最低毒性的治疗方案,药代动力学的预测标志物可用于监测患者的早期治疗反应。

此外,随着复发患者疗效的提高,监测早期复发、提供个性化生存率预测的分子标志物显得越来越重要。尽管目前大部分肿瘤类型的标准化随访仍基于肿瘤组织类型和疾病分期,以分子亚型为基础判断预后(例如,复发的概率)策略的个性化随访已受到关注,后者包括随访的频率和是否需要特殊随访。由于很多肿瘤治疗方案具有长期不确定的副作用,个性化生存率预测将有助于高危人群的筛选,使低危患者不被暴露于治疗的风险。

个性化靶向治疗

分子治疗原则

即使是在乳腺癌等治疗敏感的肿瘤中,现有的标准化疗也仅能使一部分患者达到病理学完全缓解(CR),发展新型靶向治疗显得尤为重要。因此,个性化医疗的重要组成部分之一就是为患者提供个体化“靶向”治疗,直接针对特定肿瘤分子异常。分子治疗的原则是以肿瘤细胞和正常细胞之间的差异作为靶点。为实现分子治疗,必须先通过基因组学和蛋白质组学技术确定靶点。显然,肿瘤细胞和正常细胞之间存在着很多差异,区分肿瘤发生和存活过程中起到重要作用的肿瘤“驱动者”和尽管出现但对于维持肿瘤发生并不重要的“乘客”,这虽然具有很大挑战性但并非不可能,它是靶向治疗能否成功的关键。特定基因改变在肿瘤发生发展和肿瘤细胞存活中生物学功能的确定仍需广泛的临床前研究。理想的靶点通常是在肿瘤细胞中差异性表达或激活,从而赋予肿瘤细胞增殖和存活优势的分子。因此,靶向抑制

这些分子可介导肿瘤细胞生长停滞,甚至诱发肿瘤细胞凋亡。

基于疗效预测的患者筛选

除了令人关注的治疗靶点外,抑制特定靶点的药物理想情况下应该具有选择性抑制,使脱靶毒性降到最低。检测肿瘤细胞内靶点的分子标志物被用来筛选能够从靶向治疗中获益的患者。通常,靶点的出现被看作潜在的预测标志物,然而靶点表达与治疗敏感并非直接相关。例如,在结直肠癌(CRC)中,免疫组化检测到表皮生长因子受体(EGFR)表达并不能作为西妥昔单抗(cetuximab)的敏感性指标。相反,结直肠癌患者携带 *K-ras* 基因突变者在西妥昔单抗治疗中获益甚微,而野生型 *K-ras* 基因的患者则能够从西妥昔单抗治疗中获益。上述示例说明,反应性、敏感性和抗药性标志物的选择需要谨慎对待。尽管如此,大部分临床应用的靶向治疗在单药治疗时的肿瘤治疗反应率仍较低,预测反应性和临床获益的分子标志物仍然需要继续寻找。因此,在药物研发过程中,尽早、广泛进行临床前模型实验以期发现反应性和抗药性标志物十分重要。对于已有明确预测标志物的靶向治疗方案,可以在选定的患者人群中进一步富集肿瘤标志物。

疗效的药效学相关指标

在药物早期研发阶段,必须发现用以预测生物学效应的药效学标志物,以确定已知靶点是否能被新的治疗分子抑制以及检测抑制靶点及下游信号通路的程度。靶点的生物学抑制可以在指定的组织中检测到,例如皮肤活检组织、毛囊、外周血单个核细胞或血小板等。另外,在治疗前及治疗中通过活检评估药物对肿瘤细胞的疗效具有重要的价值。

分子治疗的另一个重要目标是研发早期反应性标志物。在临床试验中传统的疗效评估方法是在治疗 2~3 个周期之后通过重复的影像学检查评估治疗效果。然而,随着靶向治疗的实施,发现疗效相关的药效学标志物可以更早预测治疗的反应性,避免患者接受不必要的评估所带来的毒性,