

关注原发性肝癌的靶向治疗研究

叶胜龙

【关键词】 癌, 肝细胞; 靶向治疗

More attention to targeted therapy for primary hepatocellular carcinoma YE Sheng-long

【Key words】 Carcinoma, hepatocellular; Targeted therapy

【First author's address】 Liver Cancer Institute, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

E-mail: slye@shmu.edu.cn

近年来, 肿瘤的靶向治疗取得很大进展, 成为肿瘤临床研究的热点, 并对某些肿瘤取得明显疗效。针对原发性肝癌(下称肝癌)的靶向治疗亦引起进一步重视。肝切除术是目前肝癌治疗最有效的根治性手段。对于不能手术切除的肝癌可考虑从器官(组织)、细胞和分子三个水平实施靶向治疗。

器官(组织)水平的靶向治疗亦即肝癌的局部治疗, 已在临床多年实践。根据原发性肝癌血供 90% 以上来自肝动脉的特点, 进行超选择性肝动脉肝段化疗栓塞, 使肿瘤部位的药物浓度更加集中, 栓塞更加完全, 而对肝组织损伤更小。采用磁导向载体将化疗药物聚集于肿瘤区, 可进一步增强治疗的靶向性。应用纳米技术研制纳米药物载体也是目前靶向治疗的一个活跃领域。超声引导下瘤内注射无水乙醇、乙酸、化疗药物等使治疗药物聚集在肿瘤组织, 可特异性地导致肿瘤组织的凝固坏死。超声引导下经皮穿刺进行肿瘤间质毁损治疗, 包括射频消融、微波固化、激光热疗、高强度聚焦超声、液氮冷冻和氩氦靶向治疗等方法, 直接消灭肿瘤组织, 也是肝癌靶向治疗的有效手段, 并已在临床应用中取得疗效。

细胞水平的靶向治疗利用某些细胞具有靶向肿瘤部位的特性, 可直接实施免疫攻击, 也可作为受体细胞携带病毒载体和(或)外源基因进行治疗。这类细胞包括一些免疫细胞, 如巨噬细胞、T 细胞、自然杀伤细胞、树突状细胞、肿瘤浸润淋巴细胞等, 也包括目前仍在探索的干细胞。但细胞分离培养困难、靶向肿

瘤特性不确切, 尚待深入研究。

目前肿瘤的靶向治疗主要是指分子靶向治疗。针对肿瘤的特异性分子靶点设计的抗肿瘤治疗, 具有特异性强、疗效显著、基本不损伤正常组织的优点。肿瘤分子靶向治疗是当今临床研究最活跃的领域之一。目前肿瘤分子靶向治疗主要包括信号转导抑制剂、新生血管生成抑制剂、单克隆抗体和基因治疗等方面。

表皮细胞生长因子受体(EGFR)是目前研究最多的信号转导分子靶点。许多肿瘤细胞表面有 EGFR 的表达或高表达, 而且往往预示侵袭性高、进展迅速、预后不良。EGFR 与表皮细胞生长因子(EGF)结合后可促进细胞的分裂增殖, 并可使正常细胞恶变, 还可影响肿瘤的血管及间质的生长, 促进肿瘤的转移和复发。研究表明, 肝癌中存在 EGFR 的高表达, 与肝癌的形成、发生和发展有密切的关系。EGFR 是肝癌转移和复发的一个重要因素, 因此可能成为肝癌治疗的靶点。吉非替尼(Gefitinib, Iressa)是选择性 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂, 用以治疗多种表达 EGFR 的肿瘤均有效, 尤其对不可手术或复发的非小细胞性肺癌取得了较好的疗效。近年实验研究表明, 将吉非替尼作用于肝癌细胞, 可阻止其生长, 还能阻止基质金属蛋白酶 9 的生成, 提示可抑制肝癌的转移。Erlotinib (Tarceva) 是特异的 EGFR 酪氨酸激酶三磷酸腺苷竞争性抑制剂, 体内外研究均表明其能选择性抑制 EGF 介导的肿瘤细胞增殖, 具有显著的抑瘤活性。临床研究表明其单药或与化疗药物联合治疗 EGFR 高表达的肿瘤(头颈部癌、非小细胞性肺癌、胰腺癌、乳腺癌、卵巢癌等)具有显著疗效。近期进行的 II 期临床试验初步结果表明, Erlotinib 对部分肝癌细胞癌患者也有一定疗效。

恶性肿瘤的生长和转移与肿瘤区域的血管密切相关。血管靶向治疗以肿瘤血管内皮细胞表面存在的组织特异分子为靶标。肿瘤部位新生血管高表达肿瘤特有的血管内皮细胞生长因子受体(VEGFR), 因而可以作为血管靶向治疗的理想靶点。肝癌组织大多血供丰富, 研究表明, 肝癌组织血管内皮细胞生长因子

作者单位: 200032 上海, 复旦大学肝癌研究所、中山医院、上海市肝脏肿瘤临床医学中心

叶胜龙 男, 教授, 博士生导师。E-mail: slye@shmu.edu.cn

(VEGF) 呈高表达, 并在肝癌的发生发展进程中起重要作用。我所的实验性干预研究表明 TNP-470、苏拉明、内皮抑素、金属蛋白酶抑制剂 BB-94 (batimastat)、干扰素 α 等多种抗血管生成剂均可通过阻断 VEGF 与 VEGFR 的结合而抑制肝癌组织的生长和侵袭转移。Bevacizumab (Avastin) 通过特异性抑制恶性肿瘤中高表达的 VEGFR 阻断肿瘤的血液供应, 使肿瘤不能在体内播散。临床初步应用提示对不能切除的局限性肝细胞瘤也有一定疗效。我所近年在高转移人肝癌原位移植裸鼠模型上, 用改进优化的噬菌体文库体内展示技术筛选出肝癌肿瘤血管特异性靶向分子 LCI-X₇ 肽, 可与不同转移潜能或遗传背景的肝癌血管特异结合, 并可靶向于肝癌肺转移灶, LCI-X₇ 肽还可与部分人肝癌组织肿瘤血管特异结合, 提示 LCI-X₇ 肽可能在肝癌转移、复发诊断及靶向治疗等方面有较大的潜在应用价值。

单克隆抗体 (单抗) 与靶分子特异性结合杀伤肿瘤细胞, 近年取得了突破性进展。针对 B 细胞 CD20 抗原的单抗 Rituximab (美罗华) 治疗 B 细胞性非霍奇金淋巴瘤, 针对 HER2/neu 的人源化单抗 Herceptin (赫赛汀) 治疗 HER2/neu 过度表达的乳腺癌均取得了明显的临床疗效。单抗与化疗药物联合应用可进一步提高疗效。单抗在肝癌导向治疗中占有重要的地位。针对人肝癌细胞特异性抗原制备的人源化单抗能抑制细胞增殖并诱导细胞凋亡, 有效抑制人移植肝癌在裸鼠体内的生长。放射性核素偶联抗人肝癌细胞单抗治疗不能切除的肝癌已进入临床试验。目前正致力于双功能抗体的研究, 以进一步提高对肝癌细胞的靶向性和杀伤性, 如构建抗 CD3/ 抗-HBx 双功能抗体具有导向细胞毒性 T 淋巴细胞并介导主要组织相容性复合物非限制性杀伤作用。以其介导淋巴因子激活的杀伤细胞 (LAK 细胞) 在人肝癌裸鼠体内的抑瘤作用显著优于单用 LAK 细胞和混合单抗治疗。

上海肿瘤研究所构建了针对 EGFR 的非病毒型基因导入系统, 可靶向性地与 EGFR 结合从而将目的基因转导入肿瘤细胞。在高转移人肝癌裸鼠模型中显著抑制肝癌的生长, 而肿瘤肝内播散、腹壁转移、腹腔淋巴结转移和肺转移均明显减少, 表明 EGFR 介导的基因治疗对裸鼠人肝癌生长和浸润转移有明显的抑制作用,

可望成为肝癌靶向治疗的有效手段, 在预防肝癌的复发转移方面发挥作用。

利用 DNA 重组技术, 采用肝癌组织特异的甲胎蛋白 (AFP) 增强子/白蛋白启动子联合转录调控序列来调控细胞因子及其融合基因在 AFP 阳性的人肝癌细胞的靶向性表达, 细胞因子白细胞介素-2/干扰素 α 融合基因的表达水平与所在肝癌细胞的 AFP 表达水平呈正相关。同时也证明, 表达的融合蛋白具有白细胞介素-2 和干扰素两种细胞因子的生物学活性。将反义 H-ras 寡脱氧核苷酸用于高表达 p21^{H-ras} 蛋白的人肝癌高转移裸鼠模型。结果显示肝癌细胞的生长和成瘤性抑制, 凋亡细胞增加, 肺转移率显著下降。应用 2'MOE 修饰的反义 stat3 寡核苷酸特异抑制人肝癌细胞 stat3 的表达, 显著抑制高转移人肝癌细胞的生长、侵袭转移和血管生成, 并明显延长荷瘤宿主的生存期, 提示可用作治疗肝癌的新疗法。利用 AFP 启动子结合隔离子 (insulator) 等基因转录调控元件, 构建特异性针对表达 AFP 的肝癌细胞的溶瘤腺病毒载体, 在表达 AFP 的肝癌组织中特异性复制病毒并表达插入的外源基因, 在体外细胞及动物体内肿瘤模型中均可特异性靶向杀伤肝癌细胞。

近年探索的肿瘤基因-病毒治疗利用肿瘤增殖病毒在肿瘤细胞特异性增殖从而靶向肿瘤, 高效表达抗肿瘤基因, 其疗效明显优于单一的肿瘤增殖病毒治疗或传统的肿瘤基因治疗。如利用基因重组技术构建人端粒酶逆转录酶启动子控制腺病毒 E1A 基因表达, 并携带内皮抑素基因的基因-病毒系统能在端粒酶阳性的肝癌细胞中特异性增殖并高效表达内皮抑素基因, 对肝癌生长具有很强的抑制作用, 具备治疗肝癌的潜力。

本期发表的有关文章对肝癌靶向治疗的免疫攻击靶点以及抗肿瘤血管生成和基因治疗等方面进行了很有价值的探讨。肝癌的靶向治疗特异性强, 疗效显著, 正常组织损伤小, 对于提高肝癌“早期、综合、微创、靶向”的规范治疗疗效具有重要意义, 值得进一步深入研究。

(收稿日期: 2005-04-04)

(本文编辑: 袁平戈)