

- Cell Res, 1998, 177: 122 - 131.
- [12] Clark AS, Lowell JE, Jacobson SJ, et al Esap is an essential histone acetyltransferase required for cell cycle progression[J]. Mol, 1999, 19(4): 2515 - 2526.
- [13] Macheed KF, Sherry N, Hannon G, et al p53 - dependent and independent expression of P21 during cells growth, differentiation, and DNA damage[J]. Genes Dev, 1995, 9(8): 935 - 944.
- [14] 陈坚, 张晓琴, 傅继梁, 等. 组蛋白乙酰化 脱乙酰化与细胞周期的关系 [J]. 国外医学遗传学分册, 2000, 23(5): 233 - 236.
- [15] Brehm A, Miska E, McCance DJ, et al Retinoblastoma protein recruits histone deacetylase to repress transcription [J]. Nature, 1998, 391: 597 - 601.
- [16] Magnaghi Jaulin I Retinoblastoma Protein Represses Transcription by Recruiting a Histone Deacetylase[J]. Nature, 1998, 391: 601 - 604.
- [17] Luo, RX, Postigo AA, Dean DC, et al Rb interacts with histone deacetylase to repress transcription[J] Cell, 1998, 92: 463 - 473.
- [18] Ferreira R. The three members of the pocket proteins family share the ability to repress E2F activity through recruitment of a histone deacetylase [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1998, 95: 10493 - 10498.
- [19] Yu Ya - ping, Wang Xue - wen. Role of histone acetyl transferases and deacetylases in the process of cell proliferation, differentiation and tumorigenesis[J]. J Med Postgraduates, 2001, 14(3): 249 - 251.
- [20] Sun Kai - sheng, Xu Ke - qian. Histone acetylation/deacetylation and regulation of gene expression [J]. Life Science Res, 2004, 8(2): 102 - 105.
- [21] Oliver HK, Gartin G, Thorsten H. Histone deacetylases as a therapeutic target[J]. Trends Endocrinol & Metabolism, 2001, 12(7): 294 - 300.

评估肿瘤化疗敏感性方法的研究进展

乔建梁, 孟兴凯, 张俊晶, 齐力

【指示性摘要】 合理的对肿瘤化疗敏感性进行评估, 将为制定个体化的化疗方案, 最大程度发挥化疗的疗效提供重要的依据, 但化疗敏感性评估目前还没有一种较为理想的方法。本文综述目前评估化疗敏感性的几种常用方法, 分析其优缺点, 以期对评估化疗敏感性有所帮助。

【关键词】 肿瘤; 化疗; 评估

【中图分类号】 R730.53

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672 - 4992 - (2008) 05 - 0873 - 03

恶性肿瘤是目前严重威胁人类健康的一类疾病, 化疗是治疗恶性肿瘤的重要手段之一。而不同个体对化疗药物的敏感性各异以及继发肿瘤细胞产生耐药性突变, 使得化疗在临床疗效上存在着明显的个体差异以及不确定性。因此, 合理地评估肿瘤化疗敏感性, 将为患者制定个体化的化疗方案, 最大程度的发挥化疗的疗效提供重要的依据。本文就此对目前评估肿瘤化疗敏感性的几种常用方法作一简要综述。

1 临床受益反应

临床受益反应 (Clinical Benefit Response CBR) 是指与肿瘤相关的症状, 主要包括疼痛、体力状况和体重等在化疗后的改善情况, 1985年由 Cullinan等^[1]首次提出。Okada^[2]以疼痛 (疼痛强度及吗啡用量) 和 Kamofsky体力状态作为检测指标, 发现胰腺癌患者经过 2, 2 - 二氟脱氧胞嘧啶核苷或联用氟尿嘧啶和顺铂治疗后, 大约 20% - 25% 的患者疼痛及 Kamofsky体力状态均有好转。Jaime等^[3]在晚期结肠癌患者化疗中, 利用患者疼痛程度、止痛剂用量、ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 体力状态、食欲、体质以及体重等的改善情况作为评估指标, 结果显示: 40% 患者对卡培他滨作

为一线化疗药, 疗效有显著改善。

临床受益反应在临床具有较强的可操作性, 由于其易受主观因素的影响, 从而限制其在临床中的广泛应用。此外 Hoffman等^[4]研究发现: 临床受益反应没有包括全部与疾病和治疗相关的症状, 且未能反映与预后相关的一些重要因素。

2 药敏试验

药敏实验可分为体内、体外两种。

2.1 体内药敏实验

体内药敏实验是将人体肿瘤细胞植于动物 (如小鼠) 不同部位和组织中, 给予抗肿瘤药物后进行筛选, 主要包括裸鼠皮下移植药敏测定法和小鼠肾包膜下移植法 (SRCA法) 两种。体内药敏试验所建立的模型模拟人体内生长环境和条件, 如药物的代谢、剂量、肿瘤血管形成等因素, 更接近于人体的用药情况, 与临床有较好的相关性, 对临床评估化疗疗效有较高的参考价值。在上世纪九十年代, 国外学者^[5-6]研究表明: 根据 SRCA 检测结果进行化疗可大幅度提高中晚期乳腺癌、肺癌等多种恶性肿瘤的疗效。

随着对体内药敏试验的深入研究发现其筛选出的敏感药物, 并不能代表对患者体内的病灶也敏感。Wen等^[7]研究发现: 裸鼠肾包膜下药敏试验对非小细胞肺癌术后辅助化疗无明显临床应用价值。有文献^[8-9]报道: SRCA法存在实验动物要求高、评价标准尚未统一等不利因素, 而且对肿瘤的异质性、继发耐药以及多重耐药尚无解决办法。目前临床开展较少。

2.2 体外药敏实验

体外药敏实验主要通过分离肿瘤细胞进行分离、加药培

【收稿日期】 2007 - 06 - 26

【基金项目】 内蒙古自治区高等学校科学研究项目基金资助 (编号: NJZY07089)

【作者单位】 内蒙古医学院附属医院, 内蒙古 呼和浩特 010050

【作者简介】 乔建梁 (1982 -), 男, 内蒙古呼和浩特人, 硕士, 主要从事消化系统肿瘤临床研究。

【通讯作者】 孟兴凯 (1963 -), 男, 内蒙古呼和浩特人, 教授, 博士, 主要从事肝胆胰外科工作。

养,然后检测其对抗癌药物的敏感程度。根据检测方法不同可分为:四唑蓝快速比色法(MTT比色法);人体肿瘤细胞集落测定(HTCA);三磷酸腺苷生物发光法(ATP-CSA);琥珀酸脱氢酶抑制试验(SDI-T);同位素短期法(^3H -TDR)等。

体外药敏实验相对简便快速、经济,有较好的临床实用价值,是目前评估化疗敏感性常用的方法之一。1983年, Mosmann^[10]首次报道应用MTT比色法可以快速、简便、准确地测定细胞增殖或毒性。随后在一些新鲜癌组织的药物敏感试验中应用,发现MTT比色法与临床有相当好的相关性,并可反映药物对肿瘤细胞群体的作用。Noguchi等^[11]利用MTT法对435例胃癌患者进行评估表明:胃癌对顺铂和5-FU的敏感性高于丝裂霉素、阿霉素以及VP-16。Geng等^[12]对51例恶性肿瘤的腹水中的肿瘤细胞进行敏感性实验得出:紫杉特尔和羟基喜树碱是最敏感的化疗药物,药敏结果与癌性腹水疗效之间存在滴度一致性。

体外药敏实验在评估肿瘤细胞化疗敏感性、指导临床个体化治疗方面发挥了巨大的作用。但有文献^[13]报道:体外药敏试验缺乏体内的代谢环境以及癌细胞之间的相互作用,有些结果与实际临床疗效并不十分相符。另外在方法学上不能标准化^[14],无法动态、定量的评估化疗疗效,而且对肿瘤继发耐药的检测是体外药敏试验的一个盲区。

3 影像学方法

传统的影像学方法主要根据化疗前后肿瘤大小、瘤体血供及病灶密度等因素的改变程度来评估化疗疗效,主要有CT、MRI放射性核素扫描和血管造影等^[15-16]。目前在临床中常与前文提及的临床受益反应相结合用于实体瘤化疗疗效的评估。

相对于前两种途径,传统影像学具有动态评估化疗疗效的特点,但其灵敏性、特异性较差,不能及时准确地对化疗敏感性进行评估^[17],特别是“微转移”概念的提出,使得利用影像学方法评估化疗疗效的应用大大受限。近年来迅速发展的分子影像学技术如PET,它能提供比单一形态学检查如CT或MR等更丰富的生物学信息,包括糖代谢、细胞增殖和血流灌注等动态变化过程,从分子代谢水平能迅速、重复而且定量地对肿瘤化疗敏感性进行评估^[18-19]。但费用昂贵,不易在临床中广泛推广。

4 耐药基因的检测

肿瘤细胞对化疗药物的多药耐受(multidrug resistance, MDR)被视为化疗失败的主要原因之一,其中MDR1基因的高表达是产生多药耐受的主要机制。Sohn等^[20]研究表明:MDR₁基因的表达水平可作为评估小细胞肺癌对依托泊苷和顺铂联合化疗的敏感性的指标。Naniwa等^[21]发现:MDR₁基因的表达水平与卵巢上皮细胞癌患者对紫杉醇和卡铂的化疗敏感程度呈密切的负相关。

MDR₁基因的检测作为评估肿瘤化疗疗效的一个指标,并不能特异、动态的评估化疗疗效,而且对肿瘤继发耐药也不适用。同时由于MDR1基因在不同的肿瘤中表达各异^[22]以及受化疗的影响而表达上调^[23],使其未能成为评估化疗的常用指标。

5 肿瘤标志物的定量检测

肿瘤标志物的定量检测主要通过荧光定量RT-PCR技术定量分析、实时监测其在化疗过程中的动态变化,从分子水平对化疗敏感性进行评估,有效的避免了因肿瘤细胞异

质性、继发耐药对敏感性评估产生的影响,为临床个体化治疗提供有力的支持。Mori等^[24]以胃癌腹腔灌洗液中CEA mRNA为检测指标,利用荧光定量RT-PCR对19例胃癌患者术前化疗疗效进行评估,其中化疗后标志物表达量升高的6例中有5例死于复发,而降低的8例和化疗前后始终不表达的5例患者仅有1例死于复发。国内王梅、张凌等^[25-26]研究发现:化疗过程中外周血中肿瘤标志物的动态变化可能为指导治疗、判定疗效提供重要的依据。

荧光定量RT-PCR技术定量检测肿瘤标志物具有灵敏度高、特异性强、快速及污染几率低等特点^[27],但此技术本身也可能存在假阴性和假阳性结果^[28],此外选择合适的肿瘤标志物也是实验成功的关键。目前肿瘤标志物的定量检测应用于化疗评估尚处于实验研究阶段。

6 问题与展望

因此,积极寻求更加客观和直观的评估化疗敏感性的方法是目前亟待解决的问题。理想的评估化疗敏感性的方法应该具备如下条件:与临床相关性好;简单、快速、敏感、可操作性强;可筛选作用方式不同的药物;费用低廉,易于临床推广。综上所述,随着荧光定量RT-PCR技术的不断改进,肿瘤标志物的定量检测可能成为较为理想的评估化疗敏感性的方法。

【参考文献】

- [1] Cullinan SA, Moertel CG, Fleming TR, et al. A comparison of three chemotherapeutic regimens in the treatment of advanced pancreatic and gastric carcinoma[J]. JAMA, 1985, 253 (4): 2061 - 2067.
- [2] Okada S. Evaluation of therapeutic effect of chemotherapy with reference to clinical benefit response[J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2000, 27: 696 - 701.
- [3] Jaime Feliu, Pilar Escudero, Ferran Lloza, et al. Capecitabine as first-line treatment for patients older than 70 years with metastatic colorectal cancer: An Oncopaz Cooperative Group Study[J]. J Clin Oncol, 2005, 23 (13): 3104 - 3111.
- [4] Hoffman K, Gimelius. Evaluation of clinical benefit of chemotherapy in patients with upper gastrointestinal cancer[J]. Acta Oncol, 1998, 37 (7 - 8): 651 - 659.
- [5] Fukui H. Feasibility of subrenal capsule assay as chemosensitivity test for primary esophageal cancer[J]. Nippon Kyobu Geka Gakkai Zasshi, 1989, 37 (6): 1121 - 1130.
- [6] Fujimoto N, Ozu K, Kido K, et al. Chemosensitivity test by subrenal capsule assay (SRCA) in transitional cell carcinomas[J]. J UOEH, 1991, 13 (4): 279 - 283.
- [7] Wen Zhe - Sheng, Zhang Tie - Jian, Rong Tie - Hua. Clinical adjuvant chemotherapy base on chemosensitivity in nude mouse subrenal capsule assay for non-small cell lung cancer[J]. Chin J Cancer, 2003, 22 (12): 1355 - 1358.
- [8] 万旭英, 凌昌全. 肿瘤体内药物敏感性测定与肾包膜下移植法[J]. 癌症, 2002, 21 (8): 920 - 922.
- [9] Suonio E, Lipponen P, Maenpaa J, et al. Mitotic index in the subrenal capsule assay as an indicator of the chemosensitivity of ovarian cancer[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 1997, 41 (1): 15 - 21.
- [10] Mosmann T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays[J]. J Immunol Methods, 1983, 65 (1 - 2): 55 - 63.

- [11] Noguchi K, Iwahashi M, Tani M, et al Evaluation of chemosensitivity testing with highly purified tumor cells in 435 patients with gastric carcinoma using an MTT assay [J]. *Anticancer Res*, 2005, 25: 931 - 937.
- [12] Geng M, Ma T, Ye E ZB, et al In vitro chemo - sensitivity MTT assay guided intraperitoneal chemotherapy for malignant ascites [J]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 2006, 28 (6): 460 - 463.
- [13] Nakamura R, Saikawa Y, Kubota T, et al Role of the MTT chemosensitivity test in the prognosis of gastric cancer patients after postoperative adjuvant chemotherapy [J]. *Anticancer Res*, 2006, 26 (2B): 1433 - 1437.
- [14] XIAO Yan, LI Jun - Dong, SHI Hong - Liu, et al Predictive value of in vitro MTT assay chemosensitivity test of cytotoxic drug activity in cervical cancer [J]. *Chin J Cancer*, 2007, 26(4): 386 - 389.
- [15] Ikeda O, Kusunoki S, Kudoh K, et al Evaluation of the efficacy of combined continuous arterial infusion and systemic chemotherapy for the treatment of advanced pancreatic carcinoma [J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2006, 29 (3): 362 - 370.
- [16] Baghi M, Mack MG, Hambek M, et al Usefulness of MRI volumetric evaluation in patients with squamous cell cancer of the head and neck treated with neoadjuvant chemotherapy [J]. *Head Neck*, 2007, 29 (2): 104 - 108.
- [17] 肖运平, 肖恩华. 肝细胞癌介入术后疗效的影像学评价 [J]. *中国医学影像技术*, 2006, 22 (9): 1438 - 1441.
- [18] Cachin F, Kelly A, Maublant J. Evaluation of the therapeutic response: role of isotopic imaging [J]. *Bull Cancer*, 2006, 93 (12): 1191 - 1199.
- [19] Rousseau C, Devillers A, Sagan C, et al Monitoring of early response to neoadjuvant chemotherapy in stage II and III breast cancer by [¹⁸F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24 (34): 5366 - 5372.
- [20] Sohn JW, Lee SY, Lee SJ, et al MDR1 polymorphisms predict the response to etoposide - cisplatin combination chemotherapy in small cell lung cancer [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2006, 36 (3): 137 - 141.
- [21] Naniwa J, Kigawa J, Kanamori Y, et al Genetic diagnosis for chemosensitivity with drug - resistance genes in epithelial ovarian cancer [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2007, 17(1): 76 - 82.
- [22] Filpits M, Suchomel RW, Dekan G, et al Expression of the multidrug resistance - associated protein (MRP) gene in colorectal carcinomas [J]. *Br J Cancer*, 1997, 75 (2): 208 - 212.
- [23] Chiara Mignogna, Stefania Staibano, Vincenzo Altieri, et al Prognostic significance of multidrug - resistance protein (MDR - 1) in renal clear cell carcinomas: A five year follow - up analysis [J]. *BMC Cancer*, 2006, 6: 293.
- [24] Mori T, Fujiwara Y, Sugita Y, et al Application of molecular diagnosis for detection of peritoneal micrometastasis and evaluation of preoperative chemotherapy in advanced gastric cancer [J]. *Annals of Surg Oncol*, 2004, 11 (1): 14 - 20.
- [25] 王梅, 葛明建, 钟陆行. 荧光定量 RT - PCR 法监测肺癌患者化疗前后外周血淋巴细胞 mdrl mRNA 的变化 [J]. *第三军医大学学报*, 2006, 28 (19): 1979 - 1982.
- [26] 张凌, 熊建萍. 荧光定量 PCR 法检测转移性大肠癌患者化疗前后外周血 CEAmRNA 的表达及临床意义 [J]. *实用肿瘤杂志*, 2006, 21 (5): 443 - 446.
- [27] Espy MJ, Uhl JR, Sloan LM, et al Real - time PCR in clinical microbiology: Applications for routine laboratory testing [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2006, 19 (1): 165 - 256.
- [28] Stephen A Bustin, Tania Nolan Pitfalls of quantitative real - time reverse - transcription polymerase chain reaction [J]. *J Biomolecular Techniques*, 2004, 15 (3): 155 - 166.

论著摘要

恶性肿瘤休眠的相关因素的研究

毕 讯^{1,2}, 宋杏丽³, 张金哲⁴

【指示性摘要】 恶性肿瘤是可以休眠的,它与以下因素有关: 温度; 年龄; 组织器官; 组织分化程度; 供血因素; 精神因素; 早期肿瘤比晚期肿瘤休眠率高; 良性肿瘤比恶性肿瘤休眠率高; 基因; 人体的免疫系统。“癌症休眠理论”的提出导致饿死肿瘤疗法的产生。癌症永久休眠不再复苏可能是攻克癌症的好方法。

【关键词】 肿瘤; 休眠; 因素; 癌症

【中图分类号】 R730.23

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672 - 4992 - (2008)05 - 0875 - 02

【收稿日期】 2007 - 09 - 10

【修回日期】 2007 - 10 - 29

【作者单位】 ¹都柏林大学,爱尔兰 都柏林

²海口市妇幼保健院,海南 海口 570203

³北京航天总医院普外科,北京 100076

⁴北京儿童医院,北京 100045

【作者简介】 毕讯 (1965 -),男,北京人,博士后,教授,主要从事癌症休眠、自愈的研究。

要说癌症能休眠,当初人们都认为这只不过是痴人说梦,我们近年的科学研究和大量事实表明,这是完全可能的事情。我们通过多年研究发现: 10%癌症能自愈, 20% - 30%癌症在休眠, 60% - 70%癌症在生长。有感于此,我们进行了癌症休眠的长期观察研究,发现了癌症休眠规律,总结了癌症休眠的相关因素,以便为临床应用奠定基础。现报道如下。

1 癌症休眠的相关因素