

[文章编号] 1007-385X(2004)04-0302-03

Rituximab 的作用机理与抗药机理

师明磊, 胡显文 综述; 陈惠鹏 审阅(军事医学科学院生物工程研究所, 北京 100071)

[摘 要] Rituximab 是一种有效的治疗非霍奇金淋巴瘤的单抗药物,它定向作用于 CD20 抗原,主要通过 ADCC、CDC 和直接效应杀伤肿瘤细胞。绝大多数肿瘤细胞都对 ADCC 有一定程度的敏感性,其强度决定于 Fc 段的种类与 Fc 受体的类型。CDC 可能是 Rituximab 在体内杀伤肿瘤的最主要机制,不同肿瘤细胞对于 CDC 的敏感性大不相同,并与 Rituximab 的临床疗效相关。CDC 的强度受补体调节蛋白影响。Rituximab 的直接效应主要是诱导凋亡等。Rituximab 还通过致敏肿瘤细胞协助增强传统细胞毒性药物的疗效。细胞因子对改善 Rituximab 的疗效也有一定作用。肿瘤细胞对 Rituximab 的耐受现象广泛存在。这与细胞类型、肿瘤细胞所处的部位以及之前接受的治疗等多种因素有关。对于 Rituximab 的作用机理与抗药机理仍需更多研究。

[关键词] Rituximab; 淋巴瘤; 非霍奇金氏; 作用机理; 抗药机理

[中图分类号] R979.1; R733 [文献标识码] A

1997 年,美国食品药品监督管理局批准了第一个用于肿瘤治疗的单抗药物—Rituximab。它被批准用于治疗复发以及难治的非霍奇金淋巴瘤(Non-Hodgkin's lymphoma, NHL)。Rituximab 是基因工程人鼠嵌合单克隆抗体,包含人 IgG1 和 κ 恒定区及鼠源可变区,定向作用于 B 淋巴细胞表面的 CD20 抗原。Rituximab 和 CD20 抗原结合以后,引发一系列作用,杀死 B 淋巴瘤细胞。

CD20 抗原表达于 95% 以上的 B 淋巴瘤细胞和正常的 B 淋巴细胞,而不表达于造血干细胞、原始 B 细胞、正常血细胞以及其它正常组织。CD20 的分布特点具有重要意义,因为即使治疗杀伤了所有表达 CD20 的淋巴瘤细胞和正常 B 细胞,原始 B 细胞却不受影响,并能够继续成熟并重建 B 细胞群,同时,剩余的血细胞能够继续维持正常的免疫防护作用^[1]。CD20 在 B 细胞表面的表达非常稳定,在与抗抗体结合以后不易脱落与内化,这保证了抗体杀伤 B 细胞的专一性与高效性。

1 Rituximab 的作用机理

现在认为,Rituximab 的作用机理主要包括: 抗体依赖的细胞毒作用(antibody-dependent cell cytotoxicity, ADCC); 补体依赖的细胞毒作用(complementa-dependent cytotoxicity, CDC); 抗体与 CD20 分子结合引起的直接效应,包括抑制细胞生长,改变细胞周期以及凋亡。

1.1 抗体依赖的细胞毒作用

ADCC 在 Rituximab 杀伤肿瘤细胞中的作用已被许多试验证实^[2-6],这些试验以多种淋巴瘤细胞株和直接取自患者的肿瘤组织为作用对象,加入 Rituximab 和免疫效应细胞,发现绝大多数肿瘤细胞都对 ADCC 有程度不等的敏感性。

ADCC 由抗体 Fc 段与细胞表面 FcR 共同介导,它们的类型均影响着 ADCC 的强弱。

人 IgG1 Fc 段具有较强的激发 ADCC 和 CDC 的作用。Fc γ R(与 IgG 结合)的激活是抗体在体内杀伤肿瘤作用的关键组成部分。试验证明,缺失 Fc 受体的小鼠,接受 CD20⁺ 人肿瘤细胞移植后很快就因为肿瘤生长而死亡^[7]。Fc γ R 存在几种类型。Clynen 等^[2]研究发现,对于体内的 ADCC, Fc γ R II B(CD32)是抑制性的, Fc γ R III(CD16)是兴奋性的,且 Fc γ R II B 调节着 Fc γ R III 的活性。缺少 Fc γ R II B 的小鼠表现出了强大的 ADCC 毒性,相反,缺少 Fc γ R III 的小鼠就像没有 Fc 的抗体一样,对肿瘤没有任何杀伤作用。这说明,抗体的杀伤作用取决于其结合的受体,因此,理想的抗体 Fc 段更倾向于结合 Fc γ R III 而不是抑制性的 Fc γ R II B。Rituximab 引起 ADCC 的作用要强于鼠源的 IgG1 单抗,因为人 IgG1 结合 Fc γ R III 的能力更强。另外, Fc γ R III a 具有二态性,它的第 158 位氨基酸可以是苯丙氨酸(F),也可以是缬氨酸(V)。V 型的 Fc γ R III a 与 IgG1 的亲合力高于 F 型^[8]。

虽然大量实验提示 ADCC 是 Rituximab 杀伤细胞作用的重要组成部分,但是这些实验方案都存在一定的缺陷: 他们没有采用来自患者的效应细胞; 实验采用的效应细胞/靶细胞比远高于体内实际情况; 在杀伤过程中没有补体成分的参与,而补体能够增强效应细胞的活性。

1.2 补体依赖的细胞毒作用

Manches 等^[4]研究认为 CDC 是 Rituximab 在体内杀伤肿瘤的最主要机制。他们采用直接取自患者淋巴结的新鲜淋巴瘤细胞为样品,并取滤泡状淋巴瘤(follicular lymphoma, FL)、套细胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma, MCL)、弥漫型大细胞性淋巴瘤(diffuse large cell lymphoma, DLCL)、小淋巴细胞淋巴瘤(small lymphocytic lymphoma, SLL)标本各 7 例,进行体外实验,以观察 Rituximab 杀伤细胞的作用机理。试验分别观察了 ADCC、CDC 凋亡和巨噬细胞的吞噬作用在 Rituximab 杀伤细胞过程中的作用。结果发现,所有类型的淋巴

瘤细胞对 ADCC、Rituximab 引起的凋亡和抗体介导的吞噬作用的敏感性相同,但是,它们对于 CDC 的敏感性大不相同。不同类型的淋巴瘤细胞对 CDC 的敏感性与临床报道 Rituximab 治疗不同类型的 NHL 的有效率有关联:FL 对于 CDC 的敏感度最高,临床治疗有效率也最高;MCL 和 DLCL 均为中等;SLL 极低(Rituximab 对其几乎完全无效)。因此他们认为,CDC 是 Rituximab 在体内杀伤肿瘤的最主要机制^[4]。Golay 等^[5]进行的实验也证实了这一看法。他们以 4 例 FL 和 1 例 Burkitt 淋巴瘤以及正常 B 细胞为样品,也发现它们对 ADCC 敏感性相同,但对 CDC 的敏感性各异,认为对 CDC 的不同反应与临床效果部分相关。

两个小组还都发现了补体调节蛋白(complement regulatory protein, CRP)在 CDC 中的重要作用。其中抑制性的 CD55, CD59 对于 CDC 具有强大的调节作用,如果阻断他们的功能,则细胞对于 CDC 的敏感性显著增加。但是 CD55, CD59 的表达水平与临床疗效没有必然联系。

1.3 Rituximab 的直接作用

Rituximab 发挥直接杀伤作用的机理包括阻断细胞周期、抑制 DNA 合成、转移磷脂酰丝氨酸至膜外、激活丝/苏氨酸蛋白酪氨酸激酶、引起细胞内 Ca^{2+} 的流出、诱导凋亡、下调抗凋亡蛋白的表达量等^[1]。

凋亡是淋巴细胞中经常发生的现象,对于维持免疫系统的稳态有重要意义。在入侵抗原被清除以后,需要及时清除对该抗原做出反应的特异的淋巴细胞,恢复免疫系统的常态,以应对新的免疫应答。但是,淋巴瘤细胞由于产生染色体易位,导致 bcl-2 基因的表达,从而抑制了淋巴细胞的凋亡。Rituximab 与 CD20 抗原结合以后,可抑制 bcl-2 的表达,引发凋亡。Rituximab 引发凋亡的能力强于 1F5 和 B1,抗体交联可增强它引发凋亡的作用但非必需。一项体外实验证明,在 7 株细胞系中,Rituximab 引起 4 株凋亡。试验也证明,Rituximab 能够增强淋巴瘤细胞对化疗药物引起的凋亡的敏感性^[7,9]。

在淋巴细胞表面,存在着一种由鞘脂和胆固醇构成的特殊区域,被称为“筏(raft)”。筏是 B 淋巴细胞表面的信息传递平台,有利于跨膜信息传递。CD20 抗原通常均匀分布在 B 细胞表面,一旦与 Rituximab 结合以后,便迅速集中到“筏”上。CD20 抗原集中到“筏”上即引起信号传导通路的变化,还能下调 CD55 的表达,增强 CDC 的杀伤效果^[7]。

2 Rituximab 与其它药物联用的机理研究

Rituximab 与化疗药物联用已取得良好的临床效果,与 CHOP 联用已被欧盟与北美国家批准为治疗侵袭性淋巴瘤的首选方案。研究者将 CHOP 的各组分与 Rituximab 分别联用,以探索协同作用的机制。结果发现,只有地塞米松与 Rituximab 具有协同作用,二者联用增强了 CDC、凋亡和直接抑制的作用,但是削弱了 ADCC 作用。这是因为地塞米松具有抑制效应细胞的功能。因此在临床二者联用时,需要找到最合适的比例。

研究者还以 FL 细胞株 Karpas422 为研究对象,观察了几种化疗药物与 Rituximab 联用的效果。结果发现,氟达拉滨与 Rituximab 具有协同效应。可能的机理是氟达拉滨能够下调 CD55 的表达,增强 CDC 的杀伤效果^[7]。

Flieger 等^[3]以 JOK-1 等 8 株 $\text{CD}20^+$ 细胞为作用对象,研究了细胞因子 IL-2, GM-CSF, IFN- α 和 IL-12 对 Rituximab 杀伤细胞作用的影响。虽然体外实验证明上述细胞因子均对 ADCC 有促进作用,但结果发现,仅 IL-2 能够轻微促进 Rituximab 的杀伤作用,而其它细胞因子无促进作用。这可能是因为单用 Rituximab 已经激发了最大程度的 ADCC。但是,IL-2 能够促进恶性 B 细胞的增殖,因此临床治疗时应谨慎使用。IFN- α 可抑制淋巴细胞增殖,临床实验已经证明它在维持疗效方面有用^[3]。但是 Golay 等^[10]研究发现,以 B 淋巴细胞系和新鲜制备的白血病样品为材料,IL-2 的短期处理可使 Rituximab 对两者的有效率从 27% 和 4% 分别提高至 67% 和 57%。

3 对 Rituximab 的耐药机理研究

肿瘤细胞对 Rituximab 的耐受可能与多种因素有关。首先是细胞类型。不同类型的淋巴瘤细胞对 Rituximab 的敏感性有较大差异。复发的 FL 对 Rituximab 的响应率可达 50%,而复发的 SLL 只有 15% 响应。可能因为 SLL 细胞表面的 CD20 抗原表达量较低,同时,由于部分循环及脱落 CD20 抗原的存在,以及较重的肿瘤负担,使得 Rituximab 进入体内后很快被清除^[6]。其次是肿瘤细胞所处的部位。肿瘤细胞位于血液循环中则易于清除,位于淋巴结中则清除困难。如果抗体亲和力高、分子量大,抗原分子表达量高,则抗体分子渗透进入组织的距离短;反之进入组织的距离长,但是亲和力过低可能起不到有效的杀伤作用^[11]。第三,应用 Rituximab 前使用过化疗药物对 Rituximab 的疗效也有较大影响。之前使用过较大剂量化疗药物或化疗后复发的患者,相比接受小剂量化疗药物或没有接受过治疗的患者,前者对 Rituximab 的响应率较低。这种情况的出现,可能是因为化疗药物将敏感的肿瘤细胞杀死以后,具有抗药性的肿瘤细胞增殖成为主流细胞类型;也可能是先前的治疗损害了人体正常的免疫功能,导致 ADCC 等被削弱。

“获得性耐药”也非常令人关注。首次治疗对 Rituximab 响应良好的患者再次接受 Rituximab 治疗时,只有 40% 的患者产生程度不等的响应。再次产生响应的患者通常会获得较长时间的缓解。但对这一现象的机理目前还缺乏研究^[6]。

关于耐药现象的对策,Mitchell 等^[11]针对产生抗药的不同原因提出了以下建议。对于肿瘤负担重者,使用更高剂量、更高频次的 Rituximab;对于 CD20 抗原表达水平低或不表达者,使用细胞因子提高细胞表面 CD20 抗原的表达;对于免疫效应细胞活性下降(放、化疗后)者,增强免疫效应细胞的活性;对于丝/苏氨酸蛋白酪氨酸激酶被激活者,使用酪氨酸激酶抑制/激活剂,改变信号传递;对于 bcl-2 过度表达者,使用针对 bcl-2 的反义药物;对于补体激活受到抑制者,使用

[文章编号] 1007-385X(2004)04-0304-03

靶向治疗在复发的非小细胞肺癌中的临床应用

梁 莉 综述, 马力文 审阅 (北京大学第三医院肿瘤内科, 北京 100083)

[摘 要] 对于复发的晚期非小细胞肺癌仅泰蒂在生存期及改善症状方面优于最佳支持治疗,但泰索蒂相关的毒副作用也相应增加。随着对 NSCLC 分子生物学深入地了解,已研发几种新型的生物制剂,临床试验研究已显示出它们用于复发的 NSCLC 治疗好于传统的化疗,本文就这些新药临床研究进行综述。

[关键词] 非小细胞肺癌; 靶向治疗; 生物制剂

[中图分类号] R734.2 [文献标识码] A

进展期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)一线标准治疗为含铂类方案的化疗,二线最佳支持治疗中位生存期为 4.5 ~ 5 个月,仅泰索蒂在生存期及改善症状方面优于最佳支持治疗^[1]。但泰索蒂相关的毒副作用也相应增加。因此,需要一种新的、有效的及耐受性好的治疗方法来治疗复发的 NSCLC。

随着对 NSCLC 分子生物学深入地了解,已研发几种新型的生物制剂,临床试验已经显示它们好于传统的化疗。本文对这些新的药物用于治疗复发的 NSCLC 的临床研究进行综述。

1 表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor,

EGFR)抑制剂

过度表达的 NSCLC 与预后差、转移快和生存短等有关,阻断 EGFR 的磷酸化,可使肿瘤生长停止^[1,2]。

ZD1839(Iressa, gefitinib)是一种口服的 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂,具有抗肿瘤活性,与顺铂、卡铂、泰素、泰索蒂及阿霉素有协同的抑瘤效应,而与健择则没有^[1,3,5]。

在 426 例进展期肺癌患者中进行的双盲、随机、多中心 II 期临床研究结果显示有效率为 9% ~ 19% (优于泰索蒂 7%);中位生存期为 7 个月,23.9% ~ 34.3% 的患者生活质量明显改善^[1]。ZD1839 常出现皮疹和腹泻,没有累积性,可以长期服用。另一随机、双盲、安慰剂对照 III 期临床试验显

针对 CD55/CD59 的抗体或使用氟达拉滨下调 CD55/CD59 的表达;对于 FcγR III a 存在的两种亚型,建议使用抗 FcγR III a(158 位 F)的抗体。

虽然上文分别讨论了 Rituximab 各种可能的作用机理,但在体内,Rituximab 发挥杀伤作用必然是各种作用综合的结果,关于这些作用的主次之分及相互影响;Rituximab 对于特定类型的患者是否有效,能否通过某些检测指标进行预测;临床如何将 Rituximab 与化疗药物及细胞因子合理搭配使用,以达到最佳治疗效果,这些问题都有待进一步的研究和探索。

[参 考 文 献]

[1] Johnson P, Glennie M. The mechanisms of action of rituximab in the elimination of tumor cells [J]. *Semin Oncol*, 2003, 30 (1 Suppl 2): 3-8.

[2] Clynes RA, Towers TL, Presta LG, *et al.* Inhibitory Fc receptors modulate *in vivo* cytotoxicity against tumor targets [J]. *Nat Med*, 2000, 6: 443-446.

[3] Fliieger D, Renoth S, Beier I, *et al.* Mechanism of cytotoxicity induced by chimeric mouse human monoclonal antibody IDEC-C2B8 in CD20-expressing lymphoma cell lines [J]. *Cell Immunol*, 2000, 204: 55-63.

[4] Manches O, Lui G, Chaperot L, *et al.* *In vitro* mechanisms of action of rituximab on primary non-hodgkin lymphomas [J]. *Blood*,

2003, 101 (3): 949-954.

[5] Golay J, Zaffaroni L, Vaccari T, *et al.* Biologic response of B lymphoma cells to anti-CD20 monoclonal antibody rituximab *in vitro*: CD55 and CD59 regulate complement-mediated cell lysis [J]. *Blood*, 2000, 5: 3900-3908.

[6] Golay J, Manganini M, Facchinetti V, *et al.* Rituximab-mediated antibody-dependent cellular cytotoxicity against neoplastic B cells is stimulated strongly by interleukin-2 [J]. *Haematologica*, 2003, 88: 1002-1012.

[7] Cerny T, Borisch B, Introna M, *et al.* Mechanism of action of rituximab [J]. *Anticancer Drugs*, 2002, 13 (Suppl 2): S3-10.

[8] Villamor N, Montserrat E, Colomer D. Mechanism of action and resistance to monoclonal antibody therapy [J]. *Semin Oncol*, 2003, 30 (4): 424-433.

[9] Alas S, Bonavida B. Rituximab inactivates signal transducer and activation of transcription 3 (STAT3) activity in B-non-Hodgkin's lymphoma through inhibition of the interleukin 10 autocrine/paracrine loop and results in down-regulation of Bcl-2 and sensitization to cytotoxic drugs [J]. *Cancer Res*, 2001, 61(13): 5137-5144.

[10] Maloney DG, Smith B, Rose A. Rituximab: mechanism of action and resistance [J]. *Semin Oncol*, 2002, 29 (1 Suppl 2): 2-9.

[11] Smith MR. Rituximab (monoclonal anti-CD20 antibody): Mechanisms of action and resistance [J]. *Oncogene*, 2003, 22 (47): 7359-7368

[收稿日期] 2004 - 03 - 09

[修回日期] 2004 - 09 - 18

示 ZD1839 与两种化疗方案(健择 + 顺铂或泰素 + 卡铂)联合应用不能提高一线疗效,但也没有增加化疗药物的毒性^[1],因此不推荐 ZD1839 用于一线的治疗,可作为二线或更晚期的 NSCLC 患者的治疗。

OSI-774(erlotinib, "tarceva"): II 期临床试验显示,56 例铂类耐药的进展期 NSCLC 患者治疗 12 周后 6 例(11%)部分缓解,19 例(34%)进展。主要的副作用为胃肠道和皮肤的毒性,44 例出现斑丘疹、痤疮样皮疹。6 例有反应的患者均出现皮疹,或许提示为一种药效作用^[1]。

2 血管生成抑制剂

抗血管生成的目的在于阻止新的肿瘤血管形成。VEGF 或其受体过表达与 NSCLC 患者的不良预后有关。VEGF 与它的受体已成为治疗新的靶点,包括抗 VEGF 及受体的单克隆抗体和 VEGF 受体酪氨酸激酶抑制剂^[6]。

抗 VEGF 单克隆抗体(bevacizumab, "austin", anti-VEGF): II 期随机临床试验结果见表 1^[7]。高剂量的抗 VEGF 组有最高的反应率及最高的生存时间,但 54 例患者中 6 例出现了严重威胁生命的肺出血,其中 4 例死亡。需要进一步试验明确它的毒性。

血管抑素和内皮抑素是天然的血管生成抑制剂,血管抑素阳性的肿瘤患者生存期(146 周)长于阴性的患者(77 周, $P=0.07$)^[8]。

表 1 卡铂/紫杉醇(抗 VEGF 抗体治疗进展期 NSCLC 的 II 期随机试验)

治疗	病例数 (人)	OR (%)	中位生存期 (月)	肺出血数
T/C	25	31	14.6	0
T/C + anti-VEGF7.5*	22	25	11.6	2
T/C + anti-VEGF15**	32	51	17.7	4

OR: 总反应率; T: 紫杉醇; C: 卡铂。* 紫杉醇,卡铂及抗 VEGF 抗体(7.5 mg/kg):每 3 周 1 次。** 紫杉醇,卡铂及抗 VEGF 抗体(15mg/kg):每 3 周 1 次。

3 血管靶向治疗剂

血管靶向治疗目的在于损坏现有的肿瘤血管,阻止肿瘤的生长。

ZD6126:结合于肿瘤内皮细胞骨架上的微管,致血管阻塞及广泛的肿瘤坏死。正在进行的 I 期显示,其主要的副作用有食欲减退、便秘、呼吸困难、头痛、恶心、呕吐及疼痛,与药物的剂量无关,与放疗有协同作用,疗效有待进一步报告^[1,9]。

考布他汀(combretastain A4 phosphate, CA4P)是一种微

管解聚剂,静脉注射 CA4P 后,经内源性磷酸酶分解,进入内皮细胞与微管蛋白结合,诱导血管闭塞,肿瘤坏死。I 期临床试验显示 2 周期治疗后 NSCLC 患者肿瘤有 34% 缩小,最大耐受剂量为 50~60 mg/m²,没有骨髓抑制,轻度的心血管毒性,颜面潮红等,提示该药有良好的耐受性^[10],与顺铂、阿霉素及放疗有协同作用。目前正在进行 II 期临床试验。

4 法尼基转移酶抑制剂

肺癌治疗中,Ras 是一个重要的靶,其激活需要蛋白的法尼基作用,使 Ras 容易黏附于细胞膜,参与扩增信号的传导。已经有几种法尼基转移酶抑制剂(farnesyl transferase inhibitors, FTIs)在临床试验。

Lonafarnib (Sarasar, SCH66336)是一种有口服活性的 FTI, I 期试验显示 400 mg 每日 2 次口服出现剂量限制性毒性——暨胃肠道反应及乏力,1 例以前曾治疗的转移 NSCLC 患者 PR 已 14 个月^[1]。SCH66336 + 紫杉醇的试验显示,以前曾接受过治疗的 22 例患者中 7 例转移的 NSCLC 患者达到 PR^[1,12],紫杉醇不影响其在体内的药物浓度,最大耐受剂量是 SCH66336 100 mg 每日 2 次及紫杉醇 175 mg/m²每 3 周重复^[11]。

Tipifarnib(Zarnestra, R115777)是另一种具有口服活性的 FTI,主要的剂量限制毒性为骨髓抑制、血液学毒性及神经毒性。Tipifarnib 单药的 II 期试验 42 例患者中虽没有患者达到 CR 或 PR,但 7 例(16%)患者 SD 持续 6 个月以上,中位生存期为 7.7 月,疾病进展时间为 2.7 月。在 83% 的患者中出现法尼基转移酶抑制作用^[12]。提示进展期 NSCLC 患者对单药 Tipifarnib 有较好的耐受,但临床疗效小。Tipifarnib 与泰素蒂联合的 I 期临床试验中,24 例患者中有 19 例曾接受过化疗。治疗后 1 例达到 CR,4 例 PR,6 例 SD。这个试验中包括 4 例 NSCLC 患者,其中 1 例达到 PR^[1]。进一步的研究正在进行中。

5 经类视黄醇 A (retinoids) 基因表达的调节

类视黄醇 A 调节细胞的繁殖、生长及分化,通过与核的 2 个激素受体即维甲酸受体和视黄醇类 X 受体(RXR)结合直接调节基因的表达,来实现这些效应。

Bexarotene(Targretin, LGD1069)结合于 RXRs,对鳞细胞癌和鳞状分化的支气管上皮细胞有抗增殖的活性。Bexarotene ≥ 650 mg/m²后出现脱皮、胆红素升高、转氨酶升高、腹泻或延长出血时间等毒性^[1]。2004 年 ASCO 会议上报道了 Bexarotene 与多种化疗药物有协同抗肿瘤作用,并且抑制多药耐药蛋白-1,从而预防、逆转紫杉醇的原发或获得性耐药;可以降低 EGFR 家族的表达,与 ZD1839 有协同抑制肿瘤作用;与健择/卡铂方案联合 II 期试验显示,无病生存时间 7.5 个月(对照 3.9 个月, $P=0.04$),6 个月无病进展为 66%(既往为 27%, $P=0.003$),中位生存 12.7 个月(对照组 9.2 个月);可以增强抗肿瘤的免疫反应;其与诺维本/顺铂或卡铂/紫杉醇联合应用的研究初步结果显示 Bexarotene 可以增加

NSCLC 患者的生存期,最后结果将在 2005 年第一季度揭晓^[13-15]。

6 基因治疗

40%~70% 的 NSCLC 存在 p53 基因异常。由于 P53 蛋白具有多种作用,肿瘤的基因治疗首选 p53 缺陷的替代治疗。

1996 年 Roth 等^[16]首先公布了在 NSCLC 患者中进行的逆转录病毒-p53 基因的替代治疗,证明了这种治疗的安全性,同时也观察到了 p53 的表达、肿瘤的凋亡及退缩。随后相继报告了腺病毒作为载体的安全性及疗效,载体相关反应是轻微的^[17-18]。

人们进一步探索了 p53 基因治疗与放化疗的联合治疗的疗效。Nemunaitis 等^[19]在 24 例携带无功能 p53 基因的患者(75% 对铂类耐药)中进行了 p53 基因转染与顺铂联合应用的研究,结果显示 17 例稳定达 2 个月以上,2 例部分缓解,5 例进展。凋亡分析显示 14% 没有变化,7% 凋亡减少,79% 凋亡细胞数增加。16 例局部进展的 NSCLC 患者进行 p53 基因转染与放疗联合治疗 II 期临床试验研究^[20]显示 19% 的患者出现 3~4 级的毒性(贫血、心律失常、恶心或呼吸抑制)。治疗 3 个月后进行疗效评价,可评价的 13 个患者中,5 例(38%)完全缓解,2 例(15%)部分缓解,1 例稳定(8%)及 5 例(38%)进展;1 年生存率为 65%,1 年无进展生存为 45.5%。11 例活检中有 8 例(73%)为阴性。所有失败为转移进展而非治疗的局部失败。这个试验结果显示腺病毒介导的 p53 基因治疗可以安全地与放疗联合应用。

在 I, II 期临床试验中已经显示 p53 替代治疗的安全性及特异性,但需要大样本临床试验进一步证实。

4 问题与展望

在 NSCLC 二线治疗中缺乏有效的治疗选择,而生物制剂已经显示明显的临床效应。这些新的药物与传统的治疗相比具有较小的毒性及较强针对性。良好的耐受性使得它们可以长期应用于标准治疗耐药后复发的患者,以预防转移到其它部位并延长生存时间。但生物治疗受多种因素影响,包括肿瘤血管、抗体及载体的专一性、肿瘤大小与剂量、还有机体是否产生针对载体的抗体、基因转染率偏低等问题。肿瘤的生物治疗仍有待于进一步研究。

[参考文献]

[1] Roy SH, Edward SK. Novel therapeutic options for non-small-cell lung cancer (second-line and subsequent therapy)[J]. *Am Soci Clin Oncol*, 2003, 39: 654-666.

[2] Hsieh ETK, Shepherd FA, Tsao M-S. Co-expression of epidermal growth factor receptor and transforming growth factor a is independent of ras mutations in lung adenocarcinoma[J]. *Lung Cancer*, 2000, 29: 151-157.

[3] Baselga J, Pfister D, Cooper MR, *et al.* Phase I studies of anti-epidermal growth factor receptor chimeric antibody alone and in combination with cisplatin[J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18: 904-914.

[4] Baselga J, Averbuch SD. ZD1839('Iressa') as an anticancer agent[J]. *Drugs*, 2000, 60 (suppl 1): 41-42.

[5] Kris MG, Herbst R, Rischin D, *et al.* Objective regressions in non-small cell lung cancer patients treated in phase I trials of oral ZD1839 (Iressa), a selective tyrosine kinase inhibitor that blocks the epidermal growth factor receptor(EGFR) [J]. *Lung cancer*, 2000, 29(suppl 1): 7.

[6] Rosen L. Antiangiogenic strategies and agents in clinical trials[J]. *Oncologist*, 2000, 5 (suppl 1): 20-27.

[7] DeVore RF, Fehrenbacher L, Herbst RS, *et al.* A randomized phase II trial comparing Rhumab VEGF (recombinant humanized monoclonal antibody to vascular endothelial cell growth factor) plus carboplatin/paclitaxel (CP) to CP alone in patients with stage II-IB/IV NSCLC [J]. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2000, 19: 485a(abstr 1896).

[8] Volm M, Mattern J, Koomagi R. Aneiostatin expression in non-small cell lung cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2000, 6: 3236-3240.

[9] Sridhar SS, Shepherd FA. Targeting angiogenesis: A review of angiogenesis inhibitors in the treatment of lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2003, 42: S81-S91.

[10] Catharine MLW, Pricea P. Combretastatin A4 phosphate [J]. *Anti-Cancer Drugs*, 2004, 15:179-187.

[11] Khuri FR, Glisson BS, Kim ES, *et al.* Phase I study of the farnesyltransferase inhibitor lonafarnib with paclitaxel in solid tumors [J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(9): 2968-2976.

[12] Adjei AA, Mauer A, Bruzek L, *et al.* Phase II study of the farnesyl transferase inhibitor R115777 in patients with advanced non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21: 1760-1766.

[13] Enelman MJ, Kendaul J, Smith R, *et al.* Improved event free survival (EFS) with the novel retinoid, bexarotene(BEX) and gemcitabine/carboplatin (G/c) in non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*, 2004, 22: 7104.

[14] Fan B, Negro-Vilar, Lamph WW, *et al.* A retinoid X receptor (RXR)-selective agoist bexarotene produces synergistic growth inhibitory actwity with gefitinib in non-small-cell lung cancer (NSCLC) cell lines [J]. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2004, 22: 7157.

[15] Cantwell MJ, Spears CP, Robbins JM. Antitumor activity of combination 5, 10-methylenetera-hydrafolate, 5-fluorouracil, k and anti-vascular endothelial growth factor against human colorectal HT-29 tumor in nude mice [J]. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*, 2004, 22: 14s.

[16] Roth JA, Nguyen D, Lawrence DD. Retrovirus-mediated wild-type p53 gene transfer to tumors of patients with lung cancer [J]. *Nat Med*, 1996, 2: 985-991.

[17] Kauzczor HU, Schuler M, Heussel CP, *et al.* CT-guided intratumoral gene therapy in non-small-cell lung cancer [J]. *Eur Radio*, 1999, 9: 292-296.

[18] Daniel JC, Smythe WR. Gene Therapy of Lung Cancer [J]. *Semin Surg Oncol*, 2003, 21: 196-204.

[19] Nemunaitis J, Swisher SG, Timmons T, *et al.* Adenovirus-mediated p53 gene transfer in sequence with cisplatin to tumors of patients with non-small cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 1999, 18: 609-622.

[20] Swisher S, Roth JA, Komaki R, *et al.* A phase II trial of adenoviral mediated p53 gene transfer (RPR/INGN 201) in conjunction with radiation therapy in patients with localized non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2000, 19: 461a.