

胰腺癌生物治疗进展及展望

夏璐, 袁耀宗

夏璐, 袁耀宗, 上海第二医科大学附属瑞金医院消化科 上海市 200025
通讯作者: 袁耀宗, 200025, 上海市瑞金二路 197 号, 上海第二医科大学附属瑞金医院消化科. yyz28@medmail.com.cn
电话: 021-64370045
收稿日期: 2005-01-06 接受日期: 2005-01-13

摘要

生物治疗是肿瘤传统治疗方法的重要辅助手段. 本文对基因治疗、免疫治疗、诱导肿瘤细胞凋亡和抑制肿瘤新生血管等方面在胰腺癌中的研究进行回顾. 随着生物科学技术的发展以及对胰腺癌发生发展机制了解的深入, 目前对胰腺癌生物治疗的研究和临床应用也取得了很大进展, 但其临床疗效仍十分有限, 如何发挥生物治疗在胰腺癌治疗中的作用尚需更多基础研究和临床资料的积累.

夏璐, 袁耀宗. 胰腺癌生物治疗进展及展望. 世界华人消化杂志 2005;13(6): 769-771

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/769.asp>

0 引言

肿瘤的生物治疗是指通过调动机体的天然防御机制或人为地给予机体补充某些生物物质来取得抗肿瘤的效果, 是除手术、放疗和化疗等传统疗法以外的第四种重要的治疗手段. 目前生物治疗的方法主要包括基因治疗、免疫治疗, 以及诱导肿瘤细胞凋亡或抑制肿瘤新生血管等^[1]. 胰腺癌是一种常见的消化道恶性肿瘤, 近年来世界范围内有明显增多趋势, 其治疗以手术为主, 但迄今为止总的手术切除率只有 5-10%, 再加上其对放疗和化疗又有很高的耐受性, 因此 5 a 生存率尚不足 5%. 基于目前对肿瘤的发病机制了解逐步深入, 各种针对胰腺癌的生物治疗方法也有了较大的进展和突破.

1 免疫治疗和肿瘤疫苗

免疫疗法只能清除少量、播散的肿瘤细胞, 对于晚期的实体肿瘤疗效有限, 故常将其作为一种辅助疗法与手术、化疗、放疗等常规疗法联合应用. 目前, 肿瘤免疫治疗的方法有以下几种: (1) 非特异性免疫治疗, 例如卡介苗, 短小棒状杆菌, 酵母多糖以及一些细胞因子如 IL-2 等. (2) 主动免疫治疗, 是指给机体输入具有抗原性的瘤苗, 刺激机体免疫系统产生抗肿瘤免疫以治疗肿瘤的方法^[2]. 肿瘤切除后是施行主动免疫治疗的良好时机, 因为肿瘤的免疫抑制作用已基本消除, 宿主的免疫应答能力也已从手术应激状态下恢复. (3) 被动免疫治疗, 是指给机体输注外源的免疫效应物质.

胰腺肿瘤细胞免疫原性极弱, 其免疫治疗方法仍在探索中. 单克隆抗体 (MAB) 选择性与肿瘤细胞结合, 可活化一些免疫细胞, 这些免疫细胞能杀伤与单克隆抗体结合的肿瘤细胞. 已有学者观察了 MAB17-1A 和抗胃泌素抗体 G17DT 对胰腺癌患者生存时间的影响, 但其免疫治疗效果尚不肯定^[3]. 免疫反应调节剂, 如 IFN β 、IFN γ 、IFN α 等可刺激自然杀伤细胞活性, 提高各种治疗肿瘤药物的抗肿瘤疗效, IFN α 还有降低瘤细胞转移潜能的作用, IFN α 和 IL-12 均能抑制新生血管形成. 这些药物也可单独应用, 但疗效并不显著^[4]. 肿瘤疫苗的研发也是当前的一个热点. 目前治疗用瘤苗有以下几类: (1) 活瘤苗; (2) 减毒或灭活的瘤苗; (3) 异构的瘤苗; (4) 基因修饰的瘤苗; (5) 抗独特型抗体^[1]. 其中基因修饰的瘤苗是将某些细胞因子的基因或 MHC I 类抗原分子的基因, 黏附分子如 B7 基因等转移入肿瘤细胞后, 可降低其致癌性, 增强其免疫原性, 这种基因工程化的肿瘤苗在实验动物研究中, 取得了肯定的效果, 人体应用的前景尚待评价^[5-6].

在对肿瘤基因工程疫苗的研究中发现, IL-12、IL-18 和 IL-2 均有显著抑制局部肿瘤形成的作用^[7], 而 GM-CSF 是迄今为止所评价的 33 个基因产物中效力最强的, 针对胰腺癌的 GM-CSF 疫苗已进入 II 期临床试验阶段, 为其将来可能用于胰腺癌的临床治疗带来了希望^[8]. Memorial Sloan-Kettering 癌症研究中心也已证实一种以热应激性蛋白 (HSPs) 制备的癌症疫苗很可能具有预防胰腺癌的功效, 能使细胞在遭遇到致死性攻击后进行自我修复和重建. 但该发现还仅仅是 I 期临床研究的初步结果. 而 Lombardi 癌症中心研发的 R1COM 疫苗使用牛痘或者禽痘作为病毒载体, 携带癌胚抗原 (CEA) 转基因. 最新研发的疫苗还表达共刺激分子三聚体: B7-1、细胞内黏附分子-1 (ICAM-1)、白细胞功能相关抗原-3 (LFA-3), 这三种蛋白可促进抗原呈递树突细胞和 T 细胞之间的相互作用, B7 基因导入具有肿瘤抗原的肿瘤细胞后可以诱导机体打破肿瘤耐受状态, 获得针对 B7-1 的原发肿瘤的抑制作用. 目前正进行包括胰腺癌在内的恶性肿瘤的临床试验, 有望在不久的将来作为一种新型有效的辅助治疗提高胰腺癌患者的生存率^[8-9].

2 基因治疗

基因治疗是指将细胞的遗传物质 (核苷酸) 通过某种手段转移到靶细胞 (机体的免疫细胞、瘤细胞或其他的一些能起到治疗作用的细胞) 中以纠正或扰乱某些病理生理过程. 基因治疗临床试验始自 1990 年, 迄今临床方案达 700 多

个,但主要仍处于实验研究阶段,包括失活癌基因、补充抑癌基因、基因介导的药物前体激活疗法,抗血管生成治疗和病毒增生溶瘤治疗,免疫基因治疗等^[10-11]。目前国内已有腺病毒介导的p53注射液上市,主要适用于头颈部肿瘤、肺癌及某些消化道肿瘤。

随着对胰腺癌发病分子机制研究的深入,与胰腺癌有关的某些关键基因已被确认。针对胰腺癌的基因治疗有野生型p53和p16基因的导入、K-ras基因的反义治疗、基因介导的药物前体激活疗法(HSV-tk/GCV系统、CD/5-FC系统)等。抑癌基因p16在胰腺癌中发生缺失、突变的概率几乎高达100%,体外研究表明,表达p16基因的腺病毒可抑制p16基因缺失的胰腺癌细胞株的生长。反义K-ras RNA能有效阻断K-ras蛋白合成,胰腺癌细胞株生长受抑制。因此,导入生长抑制基因或抑制活化的肿瘤基因等基因治疗可能会为胰腺癌的治疗提供新的希望。此外血管抑制素(angiotatin)和内皮抑制素(endostatin)等针对抑制胰腺癌微血管生成的基因治疗也显示出抑制内皮细胞生长、降低肿瘤内血管密度,从而抑制肿瘤生长的作用。以上各种基因治疗方法虽然在实验研究中取得了一定进展^[12-14],利用最新的RNA干扰技术对目的基因表达进行调控也在胰腺癌移植瘤模型中获得初步发展^[15],然而胰腺癌的发生发展并非单基因遗传病,他是一个累及多个基因、多个条件、多个步骤的过程。所以,目前认为针对单个基因的基因治疗效果十分有限,而且临床应用中高效安全的转导方法、目的基因的选择性表达也是应该考虑的问题。

3 胰腺癌与细胞凋亡

诱导细胞凋亡是肿瘤治疗的新策略,而特异诱导肿瘤细胞凋亡已成为研究的一个热点,也将成为评价肿瘤治疗效果的标志之一。此外,各种药物或治疗方法诱导凋亡有不同的凋亡诱导阈,因此研究肿瘤细胞对治疗的选择性和敏感性对提高疗效及保护正常组织十分重要。研究发现胰腺癌对放、化疗等治疗均有耐受性,而且化疗药物的靶向性差,对健康细胞亦有杀伤作用从而导致严重的副作用,寻找新的靶向凋亡诱导剂已成为胰腺癌治疗的一种共识^[16]。全反式维甲酸(ATRA)作为一种诱导分化剂,目前在实质性肿瘤中的诱导凋亡现象已有多篇报道,在我们的研究中,ATRA体外诱导胰腺癌细胞的过程中伴随p53、*bcl-2*、*bax*凋亡相关基因表达的变化和染色体结构的改变,呈现较好的特异基因靶向治疗及分子和细胞水平多级调控的效应,为胰腺癌的细胞凋亡提供了一定的实验依据^[16-17]。利用基因产物诱导胰腺癌细胞凋亡也是当前研究的一个方向,如野生型p53、p16、Rb、apoptin等基因治疗可有效诱导细胞凋亡,并使肿瘤细胞对常规放化疗更加敏感和有效。随着细胞凋亡信号通路研究的深入,对胰腺癌的发生机制和临床治疗的认识也将得到进一步提高^[18-19]。

4 微血管生成抑制剂

以新生血管为靶点治疗肿瘤生成—肿瘤的抗血管生成治疗

为人们提供了一个全新的视野。关于肿瘤血管新生的研究目前已经进入临床应用阶段,如用肿瘤内的血管密度作评价预后的指标,以及应用抗血管新生药物开发治疗新策略等。

血管生成是由肿瘤血管生成因子(正调)及抗肿瘤血管生成因子(负调)共同调控的^[20],其中最重要和研究最多的是内生性生长因子血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF),主要的还有血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)、纤维母细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)、表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、转化生长因子(transforming growth factor, TGF)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)等。研究发现活化肿瘤细胞及肿瘤血管内皮细胞表面的PDGF受体PDGFR可有效抑制裸鼠体内胰腺癌移植瘤的生长及转移^[21]。肿瘤血管形成是一个复杂的过程,抗肿瘤血管形成治疗策略是针对肿瘤血管形成的某些因子及其作用的关键环节进行干预,主要是从基因水平控制细胞表达及释放血管生成因子,或促使抗血管生成因子表达,或诱导血管内皮细胞凋亡,另外以抗体阻断血管生成因子受体或其他受体,可抑制微血管内皮细胞分化、分裂和迁移等^[22]。血管生成抑制剂血管抑制素(angiotatin)对胰腺癌基因治疗的研究也证实其具有显著抑制内皮细胞生长、降低肿瘤内血管密度、抑制肿瘤生长的作用^[23]。

抗血管生成治疗及基因治疗交叉研究新领域,具有目的基因特异性、靶向性,生理毒性小等优点。随着对肿瘤血管生成基因调控研究的深入,抗肿瘤血管生成基因治疗将作为一种新的抗肿瘤手段。

5 其他

生长抑素类似物—奥曲肽对控制胰腺内分泌肿瘤的生长和缓解症状有明显疗效,但临床实验认为对胰腺癌无效。此外,国外学者日前利用移植造血干细胞治疗胰腺癌,将异体造血干细胞移植到胰腺癌患者体内生成淋巴细胞,而淋巴细胞的免疫作用对癌症有抑制作用,使肿瘤显著缩小^[24]。但移植造血干细胞疗法在抑制癌细胞的同时,对正常细胞可能也有损害作用,因此,有必要通过免疫抑制剂等药物控制移植造血干细胞的副作用。干细胞也与胰腺癌的发生密切相关,研究发现干细胞因子(SCF)水平在胰腺癌患者显著增高并与肿瘤分期有关,提示了干细胞治疗影响胰腺癌患者的潜在价值^[25-26]。迄今已发现90%的癌细胞存在着端粒酶,因此设想抑制端粒酶作用的药物可能对胰腺癌也有较好的治疗作用^[27]。国外医药研究人员已在实验室中合成出若干种端粒酶抑制剂类新化合物,其中有一种阳离子叶林化合物(TMPyP₂)成为最有希望上市的新型抗癌药,而针对端粒酶的肿瘤疫苗,更被认为是一种可能的“万能”肿瘤疫苗而引起人们重视。

总之,生物治疗是传统治疗肿瘤手段的重要补充,但目前还不能取代传统治疗手段,如何发挥生物治疗在

胰腺癌治疗中的作用亦无公认的合理方案. 但是, 随着医学技术的进步和发展, 生物治疗手段的地位和重要性正逐步提高, 其在胰腺癌的治疗中发挥的作用也将越来越大.

6 参考文献

- MacKenzie MJ. Molecular therapy in pancreatic adenocarcinoma. *Lancet Oncol* 2004;5:541-549
- Laheru D, Biedrzycki B, Thomas AM, Jaffee EM. Development of a cytokine-modified allogeneic whole cell pancreatic cancer vaccine. *Methods Mol Med* 2004;103:299-328
- Brett BT, Smith SC, Bouvier CV, Michaeli D, Hochhauser D, Davidson BR, Kurzawinski TR, Watkinson AF, Van Someren N, Pounder RE, Caplin ME. Phase II study of anti-gastrin-17 antibodies, raised to G17DT, in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:4225-4231
- Brickelmaier M, Carmillo A, Goelz S, Barsoum J, Qin XQ. Cytotoxicity of combinations of IFN-beta and chemotherapeutic drugs. *J Interferon Cytokine Res* 2002;22:873-880
- Thomas AM, Santarsiero LM, Lutz ER, Armstrong TD, Chen YC, Huang LQ, Laheru DA, Goggins M, Hruban RH, Jaffee EM. Mesothelin-specific CD8(+)T cell responses provide evidence of in vivo cross-priming by antigen-presenting cells in vaccinated pancreatic cancer patients. *J Exp Med* 2004;200:297-306
- Sivinski CL, Kohlgraf KG, VanLith ML, Morikane K, Tempero RM, Hollingsworth MA. Molecular requirements for CD8-mediated rejection of a MUC1-expressing pancreatic carcinoma: implications for tumor vaccines. *Cancer Immunol Immunother* 2002;51:327-340
- Tang ZH, Qiu WH, Wu GS, Yang XP, Zou SQ, Qiu FZ. The immunotherapeutic effect of dendritic cells vaccine modified with interleukin-18 gene and tumor cell lysate on mice with pancreatic carcinoma. *World J Gastroenterol* 2002;8:908-912
- Gjertsen MK, Buanes T, Rosseland AR, Bakka A, Gladhaug I, Soreide O, Eriksen JA, Moller M, Baksaas I, Lothe RA, Saeterdal I, Gaudernack G. Intradermal ras peptide vaccination with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor as adjuvant: Clinical and immunological responses in patients with pancreatic adenocarcinoma. *Int J Cancer* 2001;92:441-450
- Jaffee EM, Hruban RH, Biedrzycki B, Laheru D, Schepers K, Sauter PR, Goemann M, Coleman J, Grochow L, Donehower RC, Lillemoe KD, O'Reilly S, Abrams RA, Pardoll DM, Cameron JL, Yeo CJ. Novel allogeneic granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-secreting tumor vaccine for pancreatic cancer: a phase I trial of safety and immune activation. *J Clin Oncol* 2001;19:145-156
- Ramirez PJ, Vickers SM. Current status of gene therapy for pancreatic cancer. *Curr Surg* 2004;61:84-92
- Wang J, Lu XX, Chen DZ, Li SF, Zhang LS. Herpes simplex virus thymidine kinase and ganciclovir suicide gene therapy for human pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2004;10:400-403
- Wang XP, Yazawa K, Yang J, Kohn D, Fisher WE, Brunicaudi FC. Specific gene expression and therapy for pancreatic cancer using the cytosine deaminase gene directed by the rat insulin promoter. *J Gastrointest Surg* 2004;8:98-108
- Hajri A, Wack S, Lehn P, Vigneron JP, Lehn JM, Marescaux J, Aprahamian M. Combined suicide gene therapy for pancreatic peritoneal carcinomatosis using BGTC liposomes. *Cancer Gene Ther* 2004;11:16-27
- Stoll V, Calleja V, Vassaux G, Downward J, Lemoine NR. Dominant negative inhibitors of signalling through the phosphoinositol 3-kinase pathway for gene therapy of pancreatic cancer. *Gut* 2005;54:109-116
- Duxbury MS, Matros E, Ito H, Zinner MJ, Ashley SW, Whang EE. Systemic siRNA-mediated gene silencing: a new approach to targeted therapy of cancer. *Ann Surg* 2004;240:667-674
- 夏璐, 鲍英, 袁耀宗, 张学军. 全反式维甲酸和 Caspase 抑制剂 Z-VAD-FMK 对胰腺癌细胞凋亡的作用. *胰腺病学* 2003;3:198
- 夏璐, 鲍英, 袁耀宗, 张学军. 全反式维甲酸诱导胰腺癌细胞凋亡机制研究. *中华消化杂志* 2004;7:391
- Lee WN, Guo P, Lim S, Bassilian S, Lee ST, Boren J, Cascante M, Go VL, Boros LG. Metabolic sensitivity of pancreatic tumour cell apoptosis to glycogen phosphorylase inhibitor treatment. *Br J Cancer* 2004;91:2094-2100
- Chandler NM, Canete JJ, Callery MP. Caspase-3 drives apoptosis in pancreatic cancer cells after treatment with gemcitabine. *J Gastrointest Surg* 2004;8:1072-1078
- Schuch G, Kisker O, Atala A, Soker S. Pancreatic tumor growth is regulated by the balance between positive and negative modulators of angiogenesis. *Angiogenesis* 2002;5:181-190
- Hwang RF, Yokoi K, Bucana CD, Tsan R, Killion JJ, Evans DB, Fidler IJ. Inhibition of platelet-derived growth factor receptor phosphorylation by STI571(Gleevec)reduces growth and metastasis of human pancreatic carcinoma in an orthotopic nude mouse model. *Clin Cancer Res* 2003;9:6534-6544
- Prox D, Becker C, Pirie-Shepherd SR, Celik I, Folkman J, Kisker O. Treatment of human pancreatic cancer in mice with angiogenic inhibitors. *World J Surg* 2003;27:405-411
- Nie SL, Yuan SZ. Experimental study of gene therapy with angiostatin gene in pancreatic cancer. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2002;1:452-457
- Takahashi T, Omuro Y, Matsumoto G, Sakamaki H, Maeda Y, Hiruma K, Tsuruta K, Sasaki T. Nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation for patients with unresectable pancreatic cancer. *Pancreas* 2004;28:e65-e69
- Mroczo B, Szmitkowski M, Wereszczynska-Siemiatkowska U, Jurkowska G. Stem cell factor and macrophage-colony stimulating factor in patients with pancreatic cancer. *Clin Chem Lab Med* 2004;42:256-260
- Esposito I, Kleeff J, Bischoff SC, Fischer L, Collecchi P, Iorio M, Bevilacqua G, Buchler MW, Friess H. The stem cell factor-kit system and mast cells in human pancreatic cancer. *Lab Invest* 2002;82:1481-1492
- Mizumoto K, Tanaka M. Detection of telomerase activity in patients with pancreatic cancer. *Methods Mol Med* 2004;103:199-206