

· 述评 ·

通过外周血动态监测肿瘤耐药的临床意义

金先庆



金先庆 教授

化疗在肿瘤综合治疗中具有不可替代的重要作用。早期肿瘤手术切除后可通过化疗清除微小残留病灶,预防肿瘤复发;临床上对 3~4 期中晚期病例给予术前化疗即新辅助化疗,经过 3~4 个疗程后肿瘤体积缩小,血供减少,与正常组织间隙明显,有利于完整切除原发肿瘤,肿瘤转移病灶的处理也更为容易有效;长期化疗可抑制肿瘤生长,患者可获得无瘤生存,或更高的 5 年生存率。

现代肿瘤研究表明,肿瘤组织在多次化疗后获得耐药性是化疗失败的主要原因。引起肿瘤组织耐药性增加的因素很多,主要原因是肿瘤细胞耐药基因高表达,在相关耐药蛋白作用下,对化疗药物通过吞饮、转运、外排等作用降低肿瘤细胞内化疗药物浓度而获得耐药。在多达数十种与耐药相关的基因中,MDR1 基因最为显著堪称经典。研究表明,通过细针穿刺活检、外科手术肿瘤组织活检及外科手术切除原发病灶切取肿瘤组织活检,可准确定量实时检测肿瘤耐药性。获得的肿瘤细胞及组织可同时检测多种肿瘤细胞的耐药性,在此基础上筛选敏感化疗药物。随着术后化疗方案的制定及实施,肿瘤患者耐药性逐渐发生变化,以至数个疗程后选用的化疗药物敏感性发生很大变化,甚至完全耐药。

通过外周血动态长期定量监测肿瘤耐药并贯穿于化疗全过程为临床提供敏感化疗药物,是提高化疗疗效,减轻化疗并发症,改善肿瘤患者生存质量,提高治愈率的重要措施。2002 年以来重庆医科大学附属儿童医院进行了相关动物实验和临床研究。①在严格控制实验条件的情况下,采用 RT-PCR 及流式细胞技术对 50 余只荷瘤实验动物分别检查化疗后第 49 天、70 天、90 天外周血单个核细胞(PBMC)CD4⁺、CD8⁺、P-糖蛋白及 MDR1 mRNA 含量,与肿瘤细胞相应指标对比研究两者无显著差异,呈明显正相关。②采用流式细胞技术及免疫组化等方法对 51 名肺癌、食管癌、胃癌、结肠癌及淋巴瘤患者检测 PBMC、CD4⁺、CD8⁺、耐药基因及 P-糖蛋白含量,并与同时手术切除标本肿瘤细胞 PBMC、CD4⁺、CD8⁺相应指标对比研究,结果表明两者呈显著正相关。可能作用机制是在化疗过程中化疗药物在进入肿瘤组织之前首先进入患者外周血,然后到达并杀灭肿瘤细胞,在此过程中化疗药物对外周血细胞也有杀伤作用。在众多外周血细胞检测中,仅 PBMC、CD4⁺、CD8⁺与肿瘤细胞密切相关。随后研究证明,肿瘤患者外周血 PBMC、CD4⁺、CD8⁺细胞中多药耐药相关蛋白(MRP1)及肺耐药相关蛋白(LRP)含量也与肿瘤细胞相关耐药蛋白的表达量呈显著正相关。

耐药基因高表达导致的化疗药物耐药有相对稳定的、结构相似的化疗药物谱。例如 MDR1 基因高表达经典耐药化疗药物有柔红霉素、丝裂霉素、拓扑替康、博来霉素、多柔比星、表柔比星等,相对耐药化疗药物有环磷酰胺、氟尿嘧啶、长春新碱、平阳霉素等。MRP 基因高表达经典耐药化疗药物有柔红霉素、顺铂、长春新碱、替尼泊苷、多柔比星及表柔比星等,相对耐药化疗药物有阿糖胞苷、环磷酰胺、拓扑替康、博来霉素等。LRP 基因高表达经典耐药化疗药物有顺铂、博来霉素、米托恩醌、多柔比星等,相对耐药化疗药物有环磷酰胺、氟尿嘧啶、柔红霉素、卡铂、放线菌素 D、丝裂霉素、阿糖胞苷等。临床应根据不同耐药基因高表达选用化疗药物,备选药物应当是临床治疗特定肿瘤的一线药物,同时也是敏感化疗药物。

近年来医学临床基础研究工作注重研究工作向临床应用转化,转化医学得到很快发展,更多研究成果用于临床,极大推动了医学发展,使广大患者受益。近 3 年来重庆医科大学附属儿童医院采用荧光定量

RT-PCR 方法精确测定肿瘤患者外周血 PBMC、CD4⁺、CD8⁺ 及细胞 MDR1、MRP1 和 LRP, 为临床肿瘤化疗患者提供了 1 000 多份检测报告, 动态、实时监测肿瘤患者耐药基因变化情况, 为临床医师选择化疗敏感药物提供了实验室依据, 取得了显著疗效。此外, 对肿瘤病理标本检测 MDR1、MRP1、LRP、GST- π 及 TopoII 等耐药基因, 综合评价肿瘤耐药情况。在化疗过程中对临床化疗效果明显的患者每 3 个月测定 PBMC、CD4⁺ 及 CD8⁺ 耐药基因表达情况, 出现化疗药物耐药时, 每月测定上述耐药基因表达情况, 及时了解耐药基因表达规律, 调整并选择敏感化疗药物, 应逐渐成为肿瘤个体化治疗的重要措施。

·消息·

卫生部儿童结石病诊疗中心成立大会暨全国第 1 届儿童泌尿系统结石诊疗高端论坛在沪举行



儿童结石病诊疗中心主任吴晔明教授致辞

儿童泌尿系统结石在传统上属于罕见病, 但近年来发病率呈现显著的上升趋势, 欧美国家的统计数据也显示相同的趋势。但国内仅有少数儿童泌尿外科开展相关治疗, 儿童泌尿系统结石的诊疗已成为我国儿童泌尿外科界面临的共同难题。国家相关管理部门敏锐地注意到儿童泌尿系统结石的诊治现状, 为此, 卫生部专门发文, 要求上海交通大学医学院附属新华医院牵头建立卫生部儿童结石病诊疗中心。

经过积极筹备, 卫生部儿童结石病诊疗中心于 2011 年 6 月 18 日在上海交通大学医学院附属新华医院正式成立, 同期召开我国第 1 届儿童泌尿系统结石诊疗高端论坛。来自全国各省市的儿童外科医师及儿童泌尿外科医师共 80 余人参加了会议。卫生部和上海市卫生局有关领导莅临会场, 对卫生部儿童结石病诊疗中心提出了具体要求。我国儿童外科创始人之一张金哲院士向大会发来贺信, 对卫生部儿童结石病诊疗中心和我国儿童泌尿外科同行寄予厚望。

会议产生了第 1 届全国儿童泌尿系统结石诊疗专家组成员。组长为孙宁、刘国华, 执行组长为徐卯升, 秘书为耿红全, 专家组成员包括: 蔡盈、陈方、陈勇、黄鲁刚、林芃、林涛、刘国昌、马耿、阮双岁、唐达星、文建国、吴荣德、徐国栋、杨体泉、杨艳芳、杨屹、赵学强、赵天望、张敬悌、张文、张滩平、张旭辉和周云。

儿童结石病诊疗中心主任由我国著名儿童微创外科专家、新华医院副院长吴晔明教授担任, 耿红全副主任医师、徐卯升主任医师担任中心副主任。目前, 卫生部儿童结石病诊疗中心初步具备了处理包括婴幼儿在内的各种儿童泌尿系统结石, 泌尿系统结石开放手术率控制在 3% 以下, 这标志着该中心已形成了包括婴幼儿在内的儿童泌尿系统结石微创治疗体系。在今后的工作中, 中心将与各协作单位以及专家组成员一起, 致力于儿童结石病的诊疗工作, 并制定儿童泌尿系统结石诊疗技术规范及相关质控工作; 对儿童泌尿系统结石致病机理进行研究; 同时有效统计全国范围内儿童泌尿系统结石患儿发病和治疗情况, 为政府决策提供参考。

在同期举行的儿童泌尿系统结石诊疗高端论坛上, 孙宁、文建国、耿红全、贾建业等就我国儿童泌尿系统结石的特点、诊治现状、国外进展等分别作了专题演讲。会议还邀请了吴忠、王少刚、高晓峰等成人泌尿系统结石领域的专家介绍成人泌尿系统结石领域的现状和进展。此次论坛初步整合了我国儿童泌尿系统结石诊疗的经验, 与会专家认为, 随着儿童尿路结石发病率逐渐增高, 相对国内儿童尿路结石诊疗经验极为分散, 治疗标准不统一所造成的矛盾正在显现, 非常有必要制定儿童尿路结石诊断治疗指南, 以提高我国儿童泌尿系统结石的诊疗水平, 造福患儿。

(周小渔 方晓亮)