

胆管癌的分子靶向治疗

李勤裕, 吴卫泽, 韩天权, 张圣道

李勤裕, 吴卫泽, 韩天权, 张圣道, 上海交通大学医学院附属瑞金医院外科 上海消化外科研究所 上海市 200025
韩天权, 教授, 主要从事肝胆胰外科的基础与临床研究.
上海市科委医学引导基金资助项目, No. 08411968000
作者贡献分布: 本文由吴卫泽与李勤裕共同完成; 李勤裕负责胆管癌靶向治疗的实验研究; 张圣道与韩天权指导文章写作和研究方向.
通讯作者: 吴卫泽, 主任医师, 200025, 上海市瑞金二路197号, 上海交通大学医学院附属瑞金医院外科. wuweize2003@163.com
电话: 021-64370045-666043 传真: 021-64373909
收稿日期: 2011-08-03 修回日期: 2012-03-22
接受日期: 2012-04-20 在线出版日期: 2012-05-18

Progress in molecularly targeted therapy for cholangiocarcinoma

Qin-Yu Li, Wei-Ze Wu, Tian-Quan Han, Sheng-Dao Zhang

Qin-Yu Li, Wei-Ze Wu, Tian-Quan Han, Sheng-Dao Zhang, Department of Surgery, the Affiliated Ruijin Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine; Shanghai Institute of Digestive Surgery, Shanghai 200025, China
Supported by: Shanghai Science Foundation, Medical Branch, No. 08411968000
Correspondence to: Wei-Ze Wu, Chief Physician, Department of Surgery, the Affiliated Ruijin Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine; Shanghai Institute of Digestive Surgery, 197 Ruijin 2nd Road, Shanghai 200025, China. wuweize2003@163.com
Received: 2011-08-03 Revised: 2012-03-22
Accepted: 2012-04-20 Published online: 2012-05-18

Abstract

Cholangiocarcinoma (CC) is an uncommon tumor that may arise anywhere from the biliary epithelium. Chinese CC patients account for more than 55% of CC cases in the world. Complete tumor resection has been recognized as the most effective therapy for CC. Unfortunately, only 10% of the patients are considered candidates for surgical resection. Long-term survival remains poor in these patients, and the 5-year survival rate is about 5%. Median survival of patients with the tumor unresectable is only a few months. Although standard systemic chemotherapy approaches are emerging, the prognosis remains poor. Molecularly targeted therapies are a new treatment for advanced CC. The results of recent clinical trials of targeted therapies for CC appear promising. This article will review the molecular

basis for targeted therapies for CC and evaluate recent clinical trials on targeted agents.

Key Words: Cholangiocarcinoma; Treatment; Molecular target

Li QY, Wu WZ, Han TQ, Zhang SD. Progress in molecularly targeted therapy for cholangiocarcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(14): 1171-1177

摘要

胆管癌是起源于胆管上皮细胞的恶性肿瘤, 临床较少见. 中国胆管癌患者数较多, 因而胆管癌研究在我国具有特殊意义. 手术切除是所有胆管癌的最佳治疗, 但由于早期诊断困难, 仅10%患者得到手术治疗. 胆管癌患者术后5年生存率约5%, 未切除胆管癌患者生存期<1年. 胆管癌的临床化疗效果并不尽理想. 近期开展的进展期胆管癌分子靶向治疗临床研究是令人期待的探索. 本文归纳分析胆管癌靶向治疗药物的分子生物学基础以及临床探索的研究结果.

关键词: 胆管癌; 治疗; 分子靶向

李勤裕, 吴卫泽, 韩天权, 张圣道. 胆管癌的分子靶向治疗. 世界华人消化杂志 2012; 20(14): 1171-1177
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/1171.asp>

0 引言

胆管癌是起源于胆管上皮细胞的恶性肿瘤, 临床较少见, 与胆囊癌、壶腹癌同属于胆道癌. 1979年与1998年美国胆管癌发病率资料为1.4-1.7/100 000^[1]. 临床根据肿瘤部位将胆管癌分为肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, IHCC)、肝门胆管癌与肝外胆管癌(extrahepatic cholangiocarcinoma, EHCC)^[2]. IHCC曾分类于原发性肝癌范畴, 由于病因、发病机制、病理学以及临床诊治都与肝细胞癌不同^[3], Blumgart以及Blechacz等^[4]和吴志勇等^[5]先后强调IHCC非原发性肝癌, 应归属于胆管癌. 肝门胆管癌又名Klatskin瘤, 是美国耶鲁大学医院内科医生

背景资料
胆管癌是起源于胆管上皮细胞的恶性肿瘤, 临床较少见. 中国胆管癌患者数量较多, 因而胆管癌研究在我国具有特殊意义.

同行评议者
巩鹏, 教授, 大连医科大学附属第一医院普外二科

研发前沿
手术切除虽然是所有胆管癌的最佳治疗,但由于早期诊断困难,仅10%患者得到手术治疗。胆管癌患者术后5年生存率约5%,未切除胆管癌患者生存期低于1年。胆管癌的临床化疗效果不尽理想。近期开展的进展期胆管癌分子靶向治疗临床研究是令人期待的探索。

Klatskin于1965年发表“肝门肝管分叉部腺癌”而命名^[6]。EHCC分为上、中、下3段。肝门胆管癌有时称为肝门周围胆管癌和上端胆管癌,由于邻近上段EHCC,在不少文献属于上段EHCC^[2],而中段EHCC较少,使胆管癌分类实际为肝内、肝门和远端3部分^[7,8]。中国胆管癌患者数较多,约占全球胆管癌的55%^[3]。因此,胆管癌研究在我国具有特殊意义。胆管癌发生与胆管结石^[9]、胆道细菌感染和寄生虫感染、原发性硬化性胆管炎、胆管囊肿(包括Caroli病与胆总管囊肿)、乙型和丙型肝炎以及遗传因素^[10]等有关。细菌感染的内毒素、炎症因子等使胆管细胞分泌多能细胞因子,促使细胞分裂,从胆管炎、慢性炎症刺激、胆管细胞增生、慢性增生性胆管炎转变为胆管细胞癌,发生进行性病理变化^[3]。根据肿瘤形态学和生长方式, IHCC分为肿块型、浸润型与胆管内生长型, EHCC为硬化型、结节型、乳头状型和弥漫型。胆管癌以高、中分化为多数,组织学有腺癌、印戒细胞癌、腺鳞癌、鳞状细胞癌及小细胞癌,其中以腺癌为最常见。

1 胆管癌治疗难点

手术切除是所有胆管癌的最佳治疗。但由于早期胆管癌缺乏特异症状,也无敏感肿瘤标记及内镜诊断方法^[11,12],因此,临床患者大多进入进展期和晚期,仅10%患者得到早期诊断,适合手术治疗^[7]。缺乏早期诊断使胆管癌患者术后5年生存率(与胆囊癌合计)仅5%^[13]。近年胆管癌R0根治性切除率上升到64%-71%,但切除后的5年生存率仅提高到21%-30%^[14]。肝源短缺及肝移植术后5年生存率与手术切除相似,使得肝移植只适用于早期胆管癌^[8],肝移植治疗进展期胆管癌需慎重考虑^[14]。未能切除的肝门胆管癌患者中位生存期3-4 mo,胆管引流(内镜胆管支架、胆肠吻合或手术外引流)增加生存期到4-10 mo^[15]。总之,未切除胆管癌患者生存期<1年^[8,16]。

胆管癌的临床化疗使用健择(gemcitabine)、顺铂、奥沙利铂、卡培他滨和5-氟尿嘧啶,单药或联合用药^[8]。Eckel等^[16]回顾1985-2006年包括胆囊癌在内的进展期胆道癌姑息化疗研究,并纳入1996-2006年美国临床肿瘤学会(American society of clinical oncology, ASCO)报道的研究摘要,包括小样本及非随机研究,合计研究资料112份,含1个三期和2个二期临床研究,共2 810例患者。化疗患者的反应率(完全反应和部分反应)22.6%,肿瘤控制率(完全反应、部分

反应和疾病稳定)57.3%,中位肿瘤进展期4.1 mo,中位总生存期8.2 mo。2009年ASCO会议, Valle报道410例胆管癌和胆囊癌患者的三期随机研究,支持健择联合顺铂的疗效优于健择单药,中位无进展生存期(8.0 mo vs 5.0 mo),总生存期(11.7 mo vs 8.1 mo),危险比0.64。总体上,目前尚无胆管癌的放疗和放、化疗标准方案^[13]。细胞研究显示胆管癌对放、化疗不敏感^[17]。光动力治疗可改善无法切除肝门胆管癌患者的症状,提高生存率,但仅为局部治疗措施^[18]。

因此,提高胆管癌治疗效果不但要努力提高早期诊断和根治性手术切除率,研制新的化疗药物和方法,还需探索新的治疗。胆管癌的分子靶向治疗是研究方向之一。

2 胆管癌靶向治疗药物的分子生物学机制

肿瘤靶向治疗通过干扰促进癌细胞生长的特异受体与信号途径发挥作用。靶向药物分单克隆抗体和小分子酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)两种。受体酪氨酸激酶家族含表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)及其受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)、血小板来源生长因子受体(platelet-derived growth factor receptor, PDGFR)等。单克隆抗体作用方式是与细胞外部分的生长因子受体结合,抑制受体酪氨酸激酶信号;TKI则进入细胞内干扰下游信号^[19]。靶向药物的分子作用机制是治疗的基础,但不干扰DNA复制,不良反应相对较小,不同于化疗药物的毒性^[20]。原代培养胆管细胞显示,EGF、肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)、白介素6等能促进胆管细胞DNA合成^[3],进一步为胆管癌靶向治疗提供了依据。

2.1 对EGFR的靶向治疗 人表皮生长因子受体(human epidermal growth factor receptor, HER)家族成员HER-1、HER-2、HER-3与HER-4,其中HER-1又称为EGFR或ErbB-1^[21],为糖蛋白受体,通过结合其他EGFR家族成员以及磷酸化激活下游信号等发挥作用^[22]。EGFR突变或过表达会影响增生、转移等肿瘤病理机制。

EGFR靶向药物包括单克隆抗体和小分子TKI,前者抑制EGFR信号途径,后者作用于细胞内,两者的毒性亦不相同。小分子TKI分为4类^[15]:(1)选择性抑制EGFR,如erlotinib(厄洛替尼,又名Tarceva)和gefitinib(吉非替尼,又名Ir-

essa); (2)同时抑制EGFR和HER-2, 如lapatinib(拉帕替尼, 又名Tykerb, GW572016); (3)抑制所有4个EGFR成员; (4)联合抑制EGFR和VEGFR, 如vandetanib(又名ZACTIMA, ZD6474)和NVP-AEE788. 细胞和体内实验表明vandetanib对胆管癌靶向治疗有效, 其作用受KRAS突变制约^[23].

EGFR抗体药cetuximab(西妥昔单抗, 又名Erbix, 爱必妥)通过结合EGFR使之降解, 使肿瘤细胞表面受体下调, 抑制增殖, 使之凋亡, 同时提高放疗敏感性, 不良反应为躯干和面部皮疹. trastuzumab(曲妥珠单抗, 又名Herceptin, 赫塞丁)作用于HER-2家族受体^[24], 其心脏毒性明显. 抗体Panitumumab(又名Vectibix)阻断受体结合, 但不使之降解.

2.2 对血管内皮生长因子的靶向治疗 正常细胞和肿瘤细胞都产生血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)来调节血管生成. VEGF为糖蛋白配体, 家族含6个异构体, 跨膜结合酪氨酸激酶受体, 继而激活信号传导, 增加血管通透性. 血管生成是肿瘤生长所必需, 靶向抑制VEGF可使肿瘤血供和新生血管形成减少, 肿瘤维持相对静止. 肿瘤细胞还过表达VEGFR, 对其抑制也能治疗肿瘤. 癌细胞产生血小板来源生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)和碱性成纤维细胞生长因子, 起同样作用.

Bevacizumab(贝伐珠单抗, 又名Avastin、阿伐斯丁)是美国FDA首个批准的VEGF抑制剂, 为人单克隆抗体, 通过结合抑制VEGF, 阻止与内皮细胞表面的FLT-1等受体结合, 抑制细胞增殖. 该药还使肿瘤细胞升高的间质压力降低, 增强化疗药进入癌细胞. 药物可结合VEGF所有异构体, 抑制形成新生血管, 使肿瘤血管减少, 破坏多种实体肿瘤. 其毒性涉及胃肠道穿孔、出血和血栓形成, 影响伤口愈合. Sorafenib(索拉菲尼, BAY 43-9006, 又名Nexavar)是小分子VEGF抑制剂, 与VEGFR-2、VEGFR-3、PDGFR、c-kit、Raf/Mek/Erk的信号通路和蛋白质激酶结合^[25], 抑制肿瘤血管生成, 是多激酶抑制剂^[26]. sunitinib(舒尼替尼, 又名Sutent)也作用于抗血管生成^[27].

2.3 对c-kit酪氨酸激酶受体的靶向治疗 治疗胃肠道间质瘤的Imatinib(伊马替尼, 又名Gleevec)是针对c-kit和PDGFR的小分子口服靶向抑制剂. sunitinib, 对c-kit、VEGFR-1-3以及PDGFR均有抑制作用. Kamenz检测发现EHCC的c-kit阳性率达37%(7/19例), 尽管是2例中度表达, 5例弱

表达^[28]. c-kit酪氨酸激酶受体靶向治疗可能使胆管癌患者潜在受益.

2.4 对c-Met/HGF的靶向治疗 促癌基因c-Met位于染色体7q, 编码HGF受体, 为酪氨酸激酶生长因子受体. HGF结合到c-Met, 促进细胞内酪氨酸激酶磷酸化后, 结合到受体的 β 亚单位. 半数以上胆管癌患者过表达c-Met^[29]. Farazi等^[30]通过小鼠模型证明IHCC过表达c-met达80%以上. 目前正研究与c-Met相关的胆管癌靶向治疗, 有多个药物针对c-Met及HGF作用, 可用于治疗胆管癌, AMG102、XL880等在动物实验和临床研究阶段^[31].

2.5 对环氧合酶-2的靶向治疗 环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)参与体内前列腺素的合成. 报道多数胆管癌患者和动物胆管癌上皮COX-2上调. COX-2作用表现为促癌细胞生长及生存, 在胆管癌发病机制中有重要意义^[32]. COX-2表达增加, 导致前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE2)合成增加. 在胆管上皮细胞以及癌细胞中检测到大量前列腺素. PGE2活化EGFR, 为胆管癌细胞生长的重要机制, 肿瘤生长受COX-2和PGE2所介导. 激活的EGFR进一步上调COX-2, 放大了COX-2、PGE2、EGFR的信号系统. 通常的非类固醇抗炎药物能抑制COX-1和COX-2, 选择性抑制COX-2有SC-236、NS-398和celecoxib等药物^[33].

2.6 EGFR与COX-2的联合靶向治疗 在胆管癌发生中存在ErbB2/HER-2表达与COX-2上调间的相关性^[33]. 由此, 瑞金医院采用免疫组织化学方法检测33例肝门胆管癌手术切除标本的肿瘤相关蛋白质表达率, 结果为EGFR 36.4%、磷酸化丝裂原激活蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK) 75.8%、VEGF 57.6%、COX-2 93.9%, EGFR分别与磷酸化MARK、VEGF表达有关联. 临床相关的研究结果是, EGFR表达与淋巴管和神经侵犯相关, 磷酸化MARK与肝脏侵犯相关, 胆管癌患者EGFR表达阳性的中位生存期(15 mo)显著低于阴性组(35 mo). 鉴于EGFR在胆管癌患者的肿瘤侵犯性和COX-2在胆管癌患者的高表达, 以及胆管癌在EGFR活化后上调COX-2表达, 放大COX-2/PGE2/EGFR的信号作用^[34], 在此基础上采用细胞实验与裸鼠实验分别研究erlotinib抑制EGFR与celecoxib抑制COX-2的作用. 靶向药物对两个肝门胆管癌细胞株(QBC939, FRH)都有剂量依赖与时间依赖的抑制癌细胞生长作用, 两药联合的作用叠加. 抑

相关报道
Eckel等回顾1985-2006年包括胆管癌在内的进展期胆道癌姑息化疗研究, 并纳入1996-2006年美国临床肿瘤学会(ASCO)报道的研究摘要, 包括小样本及非随机研究, 合计研究资料112份, 含1个三期和2个二期临床研究, 共2 810例患者.

同行评价
文章书写思路清晰、规范,意义明确,而且具有重要的临床意义。

制作用表现为诱导细胞凋亡,阻滞细胞周期于G₀-G₁期。裸鼠实验证实两药联合抑制胆管癌生长,同时见EGFR的下游蛋白MARK下调,VEGF表达降低。erlotinib和celecoxib抑制胆管癌的体内与体外实验结果^[35]为临床靶向治疗研究提供了依据。

3 胆管癌靶向治疗的临床探索

人类基因组测序研究完善了对基因与蛋白质的识别能力。对肿瘤发病机制与恶性肿瘤表型的认识,为设计靶向药物、临床分子靶向治疗研究和转化医学奠定基础。临床靶向治疗在结直肠癌^[36]、乳腺癌^[37]、胰腺癌^[38]、胃肠道基质瘤^[39]、肝细胞癌^[27]、肺癌^[40]等原发性和转移性肿瘤,以及肿瘤干细胞^[41]取得较大发展。

首次关于胆管癌EGFR等靶向蛋白表达的大样本队列研究(1991-2004年)共236例^[42],其中IHCC 106例, EHCC包括肝门胆管癌在内130例。IHCC患者的EGFR、VEGF与HER-2蛋白过表达率分别为27.4%、53.8%、0.9%, EHCC患者为19.2%、59.2%、8.5%。EHCC临床病理特征与EGFR过表达有关联的是肿块型、淋巴结转移、肿瘤分期与神经浸润,VEGF过表达与IHCC肝内转移有关。多因素分析显示EGFR表达提示IHCC肿瘤复发,是胆管癌的强烈预后指标,表达阳性的预后危险度2.67,对IHCC复发危险度1.89。研究表示EGFR表达与胆管癌进展有关,VEGF涉及血液转移。这项胆管癌治疗靶点的临床前期研究具有重要意义。

3.1 抑制EGFR的靶向治疗 针对EGFR(HER-1)的erlotinib二期临床靶向治疗研究^[43]共42例进展期胆管癌(未切除或转移)患者,EGFR表达率占81%。治疗后7例患者(17%)疾病无进展期为6 mo, 3例部分反应为4、4、14 mo的无进展期,中位总生存期7.5 mo。药物引起1-2级轻微皮疹,3例因2-3级皮疹而剂量减少。研究表示erlotinib对胆管癌治疗有益。近期Lubner^[44]报道erlotinib联合靶向VEGF的bevacizumab治疗53例胆道癌患者二期联合研究,6例(12%)部分反应,25例(51%)疾病稳定,无进展期4.4 mo,中位生存期9.9 mo,疗效受EGFR内含子1多态性与k-ras野生基因型的影响。该研究显示erlotinib联合bevacizumab靶向治疗的优点。2009年ASCO会议上,Malka等报道首次国际开放性胆道癌随机二期临床研究(BINGO),组1用单独GEMOX方案(健择和奥沙利铂),组2用GEMOX联合cetuxinab方

案,2 wk为1个周期。2007-10/2008-10有101例进入研究,86%有转移,76%为胆管癌。期中分析36例,组1和组2各完成6与8个中位治疗周期,4个月的疾病无进展期分别占44%、61%,显示靶向联合化疗略优于单纯化疗。两组有不同程度血细胞减少、周围神经病变、疲劳、胃肠道反应和皮疹过敏反应。2010年,Gruenberger等^[45]分析GEMOX联合cetuxinab的单组二期临床研究,30例胆道癌患者中19例(63%)获得客观反应,3例完全反应,16例部分反应。中位无进展生存期8.3 mo,中位总生存期12.7 mo,其中9例(30%)患者得到再次手术的潜在根治切除,13例出现3级不良反应,无4级反应。该研究结果令人鼓舞。活性小分子Lapatinib的胆道胰腺癌一期临床研究^[46],同时靶向作用于EGFR和HER-2,其阴性结果原因可能是肿瘤低表达HER-2。2009年Ramanathan的二期研究结果相同^[47]。上述临床研究表明,erlotinib无论单药或靶向联合都较有效地治疗进展期胆管癌,GEMOX化疗联合cetuxinab靶向治疗的前景尚待期盼。

3.2 bevacizumab抑制VEGF的靶向治疗 2006年报道首例用bevacizumab联合顺铂、大剂量氟尿嘧啶和甲酰四氢叶酸迅速缓解胆管癌肝转移^[48]。2007年开始bevacizumab联合GEMOX治疗未切除或转移胆道癌单组二期临床研究,治疗结果有效^[49]。25例胆管癌和10例胆囊癌患者中,14例获部分反应,10例(34%)疾病稳定,中位总生存期12.7 mo,中位无进展生存期7.0 mo,6 mo的无进展生存率达63%。出现可预期的3-4级毒性反应。

3.3 多激酶抑制剂sorafenib的靶向治疗 两项sorafenib二期研究结果相似。其一是2007年ASCO报道治疗转移胆道癌,36例进入研究,其中5例退出,1例无关死亡,2例患者部分反应,9例疾病稳定,20例疾病进展,有手足综合征、胃肠道穿孔与出血等较多不同药物反应。2007年与2008年的中位疾病无进展生存期为2 mo和76 d,估计中位生存期为6 mo和4.4 mo。治疗结果中等有效,毒性发生率高;其二是Bengala等^[50]报道的二期研究,共46例(27例IHCC,5例EHCC,14例胆囊癌)患者,36例完成45 d以上的单药治疗,26例(56%)接受过化疗。客观反应率2%,12 wk的疾病控制率32.6%,中位无进展生存率2.3 mo,中位总生存期4.4 mo。有皮疹、疲劳等毒性反应,22%治疗需要减量。结论是单药sorafenib对胆管癌治疗作用较弱,患者状况好的无进展生存期较长,不良反应可控。

3.4 其他靶向治疗 除了1例用Imatinib治疗胆管癌有效外^[51], 无临床研究证明Imatinib有治疗胆管癌作用, 但Wiedmann等^[52]研究发现胆道癌细胞表达c-kit和PDGF分别为50%和75%, 成为Imatinib治疗的基础. 2009年Sprenger等在ASCO会议报道多中心二期研究, 用Imatinib结合5-氟尿嘧啶与甲酰四氢叶酸治疗无法切除/转移的41例胆道癌(19例胆囊癌, 22例胆管癌)患者, 经4个周期以上治疗, 15例疾病控制, 占可评估反应26例的58%, 其中1例完全反应, 1例部分反应, 13例疾病稳定. Wiedmann等^[52]双中心单组Imatinib二线前瞻性二期临床研究, 结果仅1例c-kit表达, 9例无客观反应, 6例疾病进展, 中位疾病进展时间2.8 mo, 中位生存期4.9 mo. 由于胆管癌不表达c-kit, 建议Imatinib为一线治疗, 但不作二线治疗, 其与常规化疗的联合作用尚未经过研究. 其他有针对蛋白酶抑制剂bortezomib靶向治疗的胆道癌二期临床研究(2009年ASCO会议), 和selumetinib(AZD6244)针对MAPK激酶靶向治疗的胆道癌临床研究(2009年AACR年会). 上述靶向治疗的作用尚不确定.

4 结论

通过胆管癌靶向治疗的临床研究, 初步探讨了erlotinib、cetuximab联合GEMOX、bevacizumab联合GEMOX治疗的有效性和在胆管癌治疗中的潜在地位. sorafenib治疗作用较弱及其毒性作用, 使sorafenib的临床应用受到一定影响. 其他靶向药物的作用还不明确. 从分子水平深入认识胆管癌的发病机制、早期与进展期胆管癌的特征; 认识胆管癌病理与发病的不同亚型, 亚型自身特性, 亚型间以及与临床的关联, 是胆管癌靶向治疗中需进一步研究的问题. 目前尚无批准用于临床治疗胆管癌的靶向药物. 靶向药物cetuximab与erlotinib的互相干扰, 靶向药物的配伍, erlotinib联合celecoxib的临床应用, sorafenib的不良反应等问题有待研究. 若干胆管癌靶向治疗的预初临床研究结果仅见于ASCO等肿瘤会议, 有待成熟其研究结果. 胆管癌的病例数相对较少, 制药企业的较低关注也制约胆管癌靶向治疗的发展. 需要多家医疗单位参与的多中心联合研究可解决病例数较少的难点. 任重道远, 胆管癌治疗期待靶向治疗的发展与突破.

5 参考文献

- 1 Lazaridis KN, Gores GJ. Cholangiocarcinoma. *Gastroenterology* 2005; 128: 1655-1667
- 2 黄志强, 林言箴, 祝学光, 吴在德. 腹部外科学理论与实践. 第2版. 北京: 科学出版社, 2011: 265-289
- 3 黄志强. 肝胆管外科的发展方向. *外科理论与实践* 2011; 16: 329-331
- 4 Blechacz BR, Gores GJ. Cholangiocarcinoma. *Clin Liver Dis* 2008; 12: 131-150, ix
- 5 吴志勇, 罗蒙. 肝内胆管癌的新认识. *外科理论与实践* 2009; 14: 135-139
- 6 Klatskin G. Adenocarcinoma of the hepatic duct at its bifurcation within the porta hepatis: An unusual tumor with distinctive clinical and pathological features. *Am J Med* 1965; 38: 241-256
- 7 Chai RS, Shah SA. Biliary system. In: Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL, eds. *Sabiston textbook of surgery*. 18th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008: 1547-1588
- 8 Hezel AF, Zhu AX. Systemic therapy for biliary tract cancers. *Oncologist* 2008; 13: 415-423
- 9 Hsing AW, Gao YT, Han TQ, Rashid A, Sakoda LC, Wang BS, Shen MC, Zhang BH, Niwa S, Chen J, Fraumeni JF. Gallstones and the risk of biliary tract cancer: a population-based study in China. *Br J Cancer* 2007; 97: 1577-1582
- 10 Hsing AW, Bai Y, Andreotti G, Rashid A, Deng J, Chen J, Goldstein AM, Han TQ, Shen MC, Fraumeni JF, Gao YT. Family history of gallstones and the risk of biliary tract cancer and gallstones: a population-based study in Shanghai, China. *Int J Cancer* 2007; 121: 832-838
- 11 Malaguarnera G, Giordano M, Paladina I, Rando A, Uccello M, Basile F, Biondi A, Carnazzo S, Alessandria I, Mazzarino C. Markers of bile duct tumors. *World J Gastrointest Oncol* 2011; 3: 49-59
- 12 Tamada K, Ushio J, Sugano K. Endoscopic diagnosis of extrahepatic bile duct carcinoma: Advances and current limitations. *World J Clin Oncol* 2011; 2: 203-216
- 13 Brown KM. Multidisciplinary approach to tumors of the pancreas and biliary tree. *Surg Clin North Am* 2009; 89: 115-131, ix
- 14 Friman S. Cholangiocarcinoma--current treatment options. *Scand J Surg* 2011; 100: 30-34
- 15 Wiedmann MW, Mössner J. Molecular targeted therapy of biliary tract cancer--results of the first clinical studies. *Curr Drug Targets* 2010; 11: 834-850
- 16 Eckel F, Schmid RM. Chemotherapy in advanced biliary tract carcinoma: a pooled analysis of clinical trials. *Br J Cancer* 2007; 96: 896-902
- 17 He XR, Wu XP. Difference in biological characteristics and sensitivity to chemotherapy and radiotherapy between intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma cells in vitro. *Chin Med Sci J* 2008; 23: 54-59
- 18 Ortner ME, Caca K, Berr F, Liebetruht J, Mansmann U, Huster D, Voderholzer W, Schachschal G, Mössner J, Lochs H. Successful photodynamic therapy for nonresectable cholangiocarcinoma: a randomized prospective study. *Gastroenterology* 2003; 125: 1355-1363
- 19 Riley LB, Desai DC. The molecular basis of cancer and the development of targeted therapy. *Surg Clin North Am* 2009; 89: 1-15, vii
- 20 Zureikat AH, McKee MD. Targeted therapy for solid tumors: current status. *Surg Oncol Clin N Am* 2008; 17: 279-301, vii-viii
- 21 Grandis JR, Sok JC. Signaling through the epidermal growth factor receptor during the development of malignancy. *Pharmacol Ther* 2004; 102: 37-46

- 22 Bednarz N, Blaut K, Sworczak K, Oseka T, Bielawski KP. The profile of ErbB/Her family genes copy number assessed by real-time PCR in parathyroid adenoma and hyperplasia associated with sporadic primary hyperparathyroidism. *Acta Biochim Pol* 2009; 56: 83-88
- 23 Yoshikawa D, Ojima H, Kokubu A, Ochiya T, Kasai S, Hirohashi S, Shibata T. Vandetanib (ZD6474), an inhibitor of VEGFR and EGFR signalling, as a novel molecular-targeted therapy against cholangiocarcinoma. *Br J Cancer* 2009; 100: 1257-1266
- 24 张俊, 朱正纲, 林言箴. 胃癌分子靶向治疗进展. *外科理论与实践* 2011; 16: 221-223
- 25 Wilhelm SM, Carter C, Tang L, Wilkie D, McNabola A, Rong H, Chen C, Zhang X, Vincent P, McHugh M, Cao Y, Shujath J, Gawlak S, Eveleigh D, Rowley B, Liu L, Adnane L, Lynch M, Auclair D, Taylor I, Gedrich R, Voznesensky A, Riedl B, Post LE, Bollag G, Trail PA. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res* 2004; 64: 7099-7109
- 26 Villanueva A, Llovet JM. Targeted therapies for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2011; 140: 1410-1426
- 27 Zhu AX, Hezel AF. Development of molecularly targeted therapies in biliary tract cancers: reassessing the challenges and opportunities. *Hepatology* 2011; 53: 695-704
- 28 Kamenz T, Caca K, Blüthner T, Tannapfel A, Mössner J, Wiedmann M. Expression of c-kit receptor in human cholangiocarcinoma and in vivo treatment with imatinib mesilate in chimeric mice. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 1583-1590
- 29 Terada T, Nakanuma Y, Sirica AE. Immunohistochemical demonstration of MET overexpression in human intrahepatic cholangiocarcinoma and in hepatolithiasis. *Hum Pathol* 1998; 29: 175-180
- 30 Farazi PA, Zeisberg M, Glickman J, Zhang Y, Kalluri R, DePinho RA. Chronic bile duct injury associated with fibrotic matrix microenvironment provokes cholangiocarcinoma in p53-deficient mice. *Cancer Res* 2006; 66: 6622-6627
- 31 Socoteanu MP, Mott F, Alpini G, Frankel AE. c-Met targeted therapy of cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 2990-2994
- 32 Endo K, Yoon BI, Pairajkul C, Demetris AJ, Sirica AE. ERBB-2 overexpression and cyclooxygenase-2 up-regulation in human cholangiocarcinoma and risk conditions. *Hepatology* 2002; 36: 439-450
- 33 Ghosh N, Chaki R, Mandal V, Mandal SC. COX-2 as a target for cancer chemotherapy. *Pharmacol Rep* 2010; 62: 233-244
- 34 Yoon JH, Higuchi H, Werneburg NW, Kaufmann SH, Gores GJ. Bile acids induce cyclooxygenase-2 expression via the epidermal growth factor receptor in a human cholangiocarcinoma cell line. *Gastroenterology* 2002; 122: 985-993
- 35 李勤裕, 施敏敏, 杨卫平, 彭承宏. 埃罗替尼和塞来昔布协同抑制胆管癌细胞生长. *外科理论与实践* 2010; 15: 398-405
- 36 Maughan TS, Adams RA, Smith CG, Meade AM, Seymour MT, Wilson RH, Idziaszczyk S, Harris R, Fisher D, Kenny SL, Kay E, Mitchell JK, Madi A, Jasani B, James MD, Bridgewater J, Kennedy MJ, Claes B, Lambrechts D, Kaplan R, Cheadle JP. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet* 2011; 377: 2103-2114
- 37 Burstein HJ. Novel agents and future directions for refractory breast cancer. *Semin Oncol* 2011; 38 Suppl 2: S17-S24
- 38 Aggarwal S, Yadav S, Gupta S. EGFR targeted PLGA nanoparticles using gemcitabine for treatment of pancreatic cancer. *J Biomed Nanotechnol* 2011; 7: 137-138
- 39 Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, Van den Abbeele AD, Eisenberg B, Roberts PJ, Heinrich MC, Tuveson DA, Singer S, Janicek M, Fletcher JA, Silverman SG, Silberman SL, Capdeville R, Kiese B, Peng B, Dimitrijevic S, Druker BJ, Corless C, Fletcher CD, Joensuu H. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002; 347: 472-480
- 40 Gridelli C. First-line treatment for advanced non-small cell lung cancer harboring activating epidermal growth factor receptor mutation: epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors or chemotherapy? *Curr Opin Oncol* 2011; 23: 131-132
- 41 Mimeault M, Hauke R, Mehta PP, Batra SK. Recent advances in cancer stem/progenitor cell research: therapeutic implications for overcoming resistance to the most aggressive cancers. *J Cell Mol Med* 2007; 11: 981-1011
- 42 Yoshikawa D, Ojima H, Iwasaki M, Hiraoka N, Kosuge T, Kasai S, Hirohashi S, Shibata T. Clinicopathological and prognostic significance of EGFR, VEGF, and HER2 expression in cholangiocarcinoma. *Br J Cancer* 2008; 98: 418-425
- 43 Philip PA, Mahoney MR, Allmer C, Thomas J, Pitot HC, Kim G, Donehower RC, Fitch T, Picus J, Erlichman C. Phase II study of erlotinib in patients with advanced biliary cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3069-3074
- 44 Lubner SJ, Mahoney MR, Kolesar JL, Loconte NK, Kim GP, Pitot HC, Philip PA, Picus J, Yong WP, Horvath L, Van Hazel G, Erlichman CE, Holen KD. Report of a multicenter phase II trial testing a combination of biweekly bevacizumab and daily erlotinib in patients with unresectable biliary cancer: a phase II Consortium study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3491-3497
- 45 Gruenberger B, Schueller J, Heubrandtner U, Wrba F, Tamandl D, Kaczirek K, Roka R, Freimann-Pircher S, Gruenberger T. Cetuximab, gemcitabine, and oxaliplatin in patients with unresectable advanced or metastatic biliary tract cancer: a phase 2 study. *Lancet Oncol* 2010; 11: 1142-1148
- 46 Safran H, Miner T, Resnick M, Dipetrillo T, McNulty B, Evans D, Joseph P, Plette A, Millis R, Sears D, Gutman N, Kennedy T. Lapatinib/gemcitabine and lapatinib/gemcitabine/oxaliplatin: a phase I study for advanced pancreaticobiliary cancer. *Am J Clin Oncol* 2008; 31: 140-144
- 47 Ramanathan RK, Belani CP, Singh DA, Tanaka M, Lenz HJ, Yen Y, Kindler HL, Iqbal S, Longmate J, Mack PC, Lurje G, Gandour-Edwards R, Dancey J, Gandara DR. A phase II study of lapatinib in patients with advanced biliary tree and hepatocellular cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009; 64: 777-783
- 48 Tai CJ, Chiou HY, Wu CH, Pan S, Liu JD. Rapid resolution of liver metastasis from cholangiocarcinoma after bevacizumab with cisplatin and high-

- dose fluorouracil plus leucovorin. *Onkologie* 2006; 29: 179-180
- 49 Zhu AX, Meyerhardt JA, Blaszkowsky LS, Kam-badakone AR, Muzikansky A, Zheng H, Clark JW, Abrams TA, Chan JA, Enzinger PC, Bhargava P, Kwak EL, Allen JN, Jain SR, Stuart K, Horgan K, Sheehan S, Fuchs CS, Ryan DP, Sahani DV. Efficacy and safety of gemcitabine, oxaliplatin, and bevacizumab in advanced biliary-tract cancers and correlation of changes in 18-fluorodeoxyglucose PET with clinical outcome: a phase 2 study. *Lancet Oncol* 2010; 11: 48-54
- 50 Bengala C, Bertolini F, Malavasi N, Boni C, Aitini E, Dealis C, Zironi S, Depenni R, Fontana A, Del Giovane C, Luppi G, Conte P. Sorafenib in patients with advanced biliary tract carcinoma: a phase II trial. *Br J Cancer* 2010; 102: 68-72
- 51 Holcombe RF, Gu M, Imagawa D, Milovanovic T. Expression of Kit and platelet-derived growth factor receptors alpha and beta in cholangiocarcinoma, and case report of therapy with imatinib mesylate (STI571). *Anticancer Drugs* 2003; 14: 651-657
- 52 Wiedmann M, Kreth F, Feisthammel J, Deininger M, Mössner J, Caca K. Imatinib mesylate (STI571; Glivec)--a new approach in the treatment of biliary tract cancer? *Anticancer Drugs* 2003; 14: 751-760

编辑 李军亮 电编 闫晋利

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2012年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

本刊讯 本刊正文标题层次为 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空 1 格写标题; 2 级标题后空 1 格接正文. 以下逐条陈述: (1) 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系. (2) 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可. (3) 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论. (4) 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图 1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: ...; B: ...; C: ...; D: ...; E: ...; F: ...; G: 曲线图可按 、 、 、 、 顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ ($P > 0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则^c $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$; 第 3 套为^e $P < 0.05$, ^f $P < 0.01$. P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P < 0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个数、小数点、 \pm 、- 应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/$ 表达. 黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片. 彩色图片大小 $7.5\text{ cm} \times 4.5\text{ cm}$, 必须使用双面胶条粘贴在正文内, 不能使用浆糊粘贴. (5) 致谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.