



肝癌病人的福音

——一种生物抗癌药物 CHML 问世

王乃粒 / 摘译

许正博士,毕业于上海第二医科大学,在1991年旅居美国之前已开始涉及生物抗癌药物“亲细胞非均质分子脂质(简称CHML)的研究,并于1993年以中国学者个人身份在美国获得癌症药物专利商标和美国专利局颁发的专利证书。目前,许正等研究的新药已由美国高立食品药品有限公司批量生产。最近,译者收到许正博士寄来的一篇他们与美国国立癌症研究所合作发表在国际抗癌研究杂志(*Anticancer Research* 27:1593-1600(2007))上的论文,现摘译如下。

肝细胞癌(HCC)和其他类型的转移性肝癌(MLC),由于治疗选择有限,得不到理想的治疗效果。外科手术、放射性治疗和化学治疗只能收到有限的疗效。因此,对于晚期HCC和MLC患者来说,迫切需要新的治疗方法。1998年4月至2003年8月期间,对一种新的生物抗癌剂——亲细胞非均质分子脂质(CHML)的有效性及其副作用,在中国的5家医院对接受治疗的肝癌患者进行了临床试验。

这次二期临床试验的对象包括97名HCC患者和38名MLC患者。这些患者中的大多数都曾经接受过传统方法的治疗,但未收到疗效,甚至还旧病复发。CHML对病人动脉内(i.a.)注射用药,同时还进行或不进行静脉内(i.v.)注射,25天为一疗程,每个疗程之间停止用药2~4周。其中,53%的人病人接受了2个疗程的治疗;47%的病人接受了3个疗程的治疗。HCC患者的全反应率(CR)

为23%;MLC患者为29%,总的全反应率为24%;总的部分反应率(PR)为53%。

其中早期癌症患者和对癌症的精神负担较轻的患者有较好的反应,少数晚期肝癌患者也达到了一定的部分反应。达到全反应或部分反应的病人的长期存活期有了很大的提高,可高达5年。试验证明,CHML对肝癌患者是一种较为有效的治疗方法,能在病人身上产生反应,可延长用其他治疗方法不起作用的肝癌患者的存活期。CHML对毒性有很高的耐受性,是一种用作三期临床试验的较理想的候选药物。

虽然近年来在早期诊断和治疗癌症方面取得了一些进展,但因癌症而引起的死亡率仍居高不下。有效的化学治疗使用的药物浓度往往具有很高的毒性,尤其是对于那些上皮形成的肝癌患者来说更是如此。这些药物大都是非选择性的,在杀死癌细胞的同时,也会对正常细胞造成严重伤

害。随着对控制正常细胞和癌细胞的增殖的生物功能有了更好的了解,目前的研究集中在那些能有选择地杀死癌细胞而对正常细胞造成毒害较小的药物上。

HCC是肝癌的主要类型,也是全世界因患癌症致死的第三大原因。HCC患者的5年存活率小于5%。对大多数病人不能有效治疗的原因是发现太晚和伴随的肝疾病。外科手术、放射治疗和其他的局部的治疗,只是在改善早期肝癌患者的存活方面取得了成功。肝区也往往是其他器官部位的肿瘤转移的“目的地”,如结肠、直肠癌和诸如胃癌、乳腺癌和肺癌之类的癌症往往会转移到肝部,成为转移性肝癌。对这些病人的治疗效果也是有争议的,而且疗效有限。

在本项研究中,对一种新的生物抗癌剂(CHML)对HCC和MLC病人的疗效进行了研究。它具有选择性地摧毁癌细胞的能力,而且副作用很小。其所有组分

是同天然产物分离的,是用脂质—治化方法制备的。CHML含有80%的不饱和脂肪酸、15%饱和脂肪酸、4%脂溶维生素和1%的异三十烷。它的磷脂成分可以促进穿透网眼状等离子膜的能力,通过程序性细胞死亡(apoptosis)来诱导癌细胞自杀,已被广泛用来研究肿瘤生长机理,以开发新的抗癌治疗方法。

与此类似,研究表明CHML能在体外的人体癌细胞株中引起癌细胞的自然死亡,而且还能在无毛鼠身上的异种移植瘤中建立的临床前模型中抑制乳腺癌的生长。CHML对癌细胞具有相当高的选择性,而对正常细胞的毒性则要小得多。

以前的研究表明,当在一期临床试验中对正常人进行测试时,CHML在临床的有效剂量条件下使用是安全的。目前正在进行的二期研究,旨在评定CHML对临床确认的肝癌患者的毒性和疗效。

在本研究中,在肝癌患者中77人(57%)为3期患者,56人(41%)为4期患者,2期患者只有2人,没有1期患者。大多数病人(59%, $n=80$)曾患难治的疾病,并接受过预先的治疗。在这些病人中,有一半人对以前接受过的化学治疗没有反应,其中有21%的患者曾接受过化学治疗、放射性治疗或外科手术的綜合治疗。绝大多数的病人($n=97$)患有HCC,其余的病人患有MLC,大都是由结肠直肠癌转移过来的。

总的来说,总共用CHML进行了333个疗程的治疗。其中,72名患者接受了2个疗程的治疗,63名患者接受了3个疗程的治疗。经过这种疗程的4个星期后,

对HCC患者的治疗效果作出的评定是:23%的人有全反应;54%的人只有部分反应。还有20%的病人在CHML没有反应;不到5%的病人在病情还在继续恶化。

当全反应率按恶性肿瘤国际临床分期分类(TNM)时,可以明显看出:晚期癌症(4期)病人对CHML的反应较小,全反应大都是在2期和3期肝癌患者身上出现。HCC的4期病人对CHML没有产生反应,而一半以上的3A和3B期病人在6个月内对CHML至少有部分反应,2期病人达到了全反应。在MLC患者身上也得到了类似的结果。

Kaplan-Meier存活分析表明,接受CHML治疗的30%以上的病人存活了3年以上。这样的结果是鼓舞人心的,因为参与这种试验的大多数患者如果在用其他的传统治疗方法或诸如控制疼痛之类的治标疗法进行治疗失败后,预计只有不到一年的存活期。

用病人对CHML的反应或用TNM分类法对存活分析进行归类,从统计上看,那些早期癌症患者或对CHML反应良好的病人的存活时间明显要长。此外,接受过3个疗程的CHML治疗的病人的存活时间比接受2个疗程治疗的病人要长得多($p=0.03$)。相反,当根据肿瘤类型或事先治疗进行分类时,存活时间并没有太大的差别。鉴于事先治疗对总存活时间并没有贡献,因此可以认为观测到的存活时间增加应归于CHML治疗的效果。

必须指出的是,按照卡诺夫斯基功能状态(KPS)测定的接受过CHML治疗的病人的生活质量稍有一些改善($p<0.001$),这种改

善是可持续的。例如,HCC患者在接受CHML治疗之前的功能状态指数是71,而经过治疗后提高到了82(在MLC患者身上也观测到类似的结果),病人的体能也有明显的改善。但是,这种改善到底归功于CHML或是安慰剂治疗,尚有待证实。

在本研究中使用的药物剂量范围内,CHML对病人产生的副作用甚微。7位病人出现过1级恶心,11位病人出现过肝功能参数(ALT或SGPT)上升。病人产生副作用的程度和人数,在两种类型之间并无明显区别。鉴于CHML产生的副作用很小,因此使用更高的药物剂量或者辅之以局部的和全身的治疗,可能会对某些病人,尤其是晚期患者收到更好的治疗效果。对于这些问题,还应在进一步的临床试验中予以体现。

上述临床试验结果表明,CHML对治疗那些对传统疗法不适应的或者不起作用的进行性癌症患者来说,是有效果的。这些研究结果还表明,当肿瘤只限定在局部,即使出现血管遭侵害,CHML也是特别能起作用的,因为它发生在预后不好的HCC中。临床试验结果表明,CHML对控制HCC和MLC一样有效。全身治疗和局部治疗相结合,是否能改善在临床试验中观测到的对药物的反应还有待确认。目前,我们还不能确定转移到肝脏的某种特定种类的癌变是否会因对CHML反应更灵敏,因为患MLC的病人数有限。因此,用这种新的生物抗癌疗法对其他种类的人体肿瘤作临床试验,和对肝癌患者作三期临床试验很有必要。